UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 — N° 12

LES ANTIBIOTIQUES EN OPHTALMOLOGIE

Bases pharmacologiques et indications thérapeutiques dans les infections bactériennes oculaires

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Avril 1962

PAR

Jacques DELPECH

MEMBRES DU JURY

MM. CALMETTES	*Président*
CALVET	
BRU	*Assesseurs*
DEODATI	
MONNIER	
COMMANAY	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1962

LES ANTIBIOTIQUES
EN OPHTALMOLOGIE

Bases pharmacologiques et indications thérapeutiques dans les infections bactériennes oculaires

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0004

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 12

LES ANTIBIOTIQUES EN OPHTALMOLOGIE

Bases pharmacologiques et indications thérapeutiques dans les infections bactériennes oculaires

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Avril 1962

PAR

Jacques DELPECH

MEMBRES DU JURY	MM. CALMETTES	*Président*
	CALVET BRU DEODATI MONNIER	*Assesseurs*
	COMMANAY	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE
—
1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. Lazorthes.

1er ASSESSEUR ..... Blanc.

2e ASSESSEUR ..... Cadenat E.

DOYENS HONORAIRES ..... Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Clermont, Nanta, Ducuing, Tapie.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	Mériel.
Clinique médicale		Gadrat.
Clinique chirurgicale et gynécologie		Fabre P.
Clinique chirurgicale et du Cancer		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		Virenque.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		Bazex.
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires		Lhez.
Clinique médicale et Puériculture		Sorel.
Clinique neurologique et psychiatrique		Géraud.
Clinique obstétricale		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique		Cadenat E.
Clinique ophtalmologique ...		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale		Calvet.
Clinique traumatologique des membres		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale		Pontonnier.
Anatomie		Lazorthes.
Anatomie appliquée		Poulhès.
Anatomie pathologique		Fabre J.
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale		Andrieu.
Chimie biologique		Valdiguié.
Electro-Radiologie		Marquès.
Embryologie générale		Broussy J.
Histologie		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Darnaud.
Médecine légale et Médecine du Travail		Planques.
Médecine sociale		Bounhoure.
Parasitologie		Bouisset.
Pathologie chirurgicale		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale		Sendrail.
Physico-Chimie		Auvergnat.
Physiologie		Laporte Y.
Physiologie appliquée et Pharmacologie		Baisset.
Physique biologique et médicale		Bugnard.
Propédeutique médicale		N.
Thérapeutique		Dardenne.
Rhumatologie		Ruffié R.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale		Laporte J.
Bactériologie	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale		Douste-Blazy.
Physique médicale		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	Bastide.
Anatomie Pathologique		Bouissou.
Anesthésiologie		Lareng.
Carcinologie		Estrade.
Histologie et embryologie		Planel.
Parasitologie		Ruffié J.
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie		Montastruc.
		Bessou.
Physique médicale		Commanay.

AGREGES

Médecine générale	MM.	Monnier.
		Ribaut.
		Delaude.
		Calazel.
		Rascol.
Chirurgie générale		Enjalbert.
		Ficat.
		Pasquié.
		Souquet.
		Sarrazin.
Dermatologie et syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff.
Obstétrique		Espagno.
Odontostomatologie		Cadenat H.
Pédiatrie		Bardier.

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	Thomas.
Ophtalmologie		Déodati.
O. R. L.		Claux.
Pathologie chirurgicale		Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie ..	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hyg. industrielle ..	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique		Blanc.
Matière médicale		Vincent.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		Caujolle.
Pharmacie galénique		Stanislas.
Zoologie		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mme Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques		Pitet.
Toxicologie		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	Roche.
Secrétaire		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PERE †

A MA MERE †

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES FRERES

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTES

Professeur de Clinique Ophtalmologique
Chef de Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Depuis que vous nous avez fait l'honneur de nous accepter au rang de vos élèves, nous avons bénéficié de votre grande bonté et de votre admirable enseignement qui unit à la précision clinique une constante prudence thérapeutique.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail. Veuillez le considérer comme un modeste témoignage de notre respectueuse gratitude et de notre profond attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur CALVET

Professeur de Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-faciale,
Laryngologiste du Centre Anti-Cancéreux
Officier de la Légion d'honneur
Croix de guerre

Vous avez bien voulu depuis le début de nos études médicales nous manifester une bienveillante sollicitude. Nous avons pu apprécier ce qu'était votre dévouement vis-à-vis de vos élèves.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en jugeant notre thèse. Soyez assuré de notre cordial attachement, de notre vive gratitude et de notre admiration.

Monsieur le Professeur BRU

Professeur de Physique Médicale
Radiologiste du Centre Anti-Cancéreux

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil chaleureux et nombreuses ont été les preuves de votre bienveillance à notre égard.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de la sincérité de notre amitié.

Monsieur le Professeur MONNIER

Professeur Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu la chance de vous voir vous intéresser à notre travail dont vous avez guidé toutes les expériences et la rédaction.

Nous admirons vos qualités exceptionnelles de Biologiste et de Clinicien.

Croyez à notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur DEODATI

Professeur Agrégé d'Ophtalmologie
Chevalier de la Légion d'honneur

Tout au cours de notre spécialisation nous avons pu bénéficier de la clarté de votre enseignement, de la finesse de votre esprit clinique et nous avons admiré votre habileté opératoire.

Nous vous assurons de notre profond respect.

Monsieur le Professeur COMMANAY

Professeur Agrégé de Physique Médicale
Ancien Elève de l'Ecole Normale Supérieure

Nous avons toujours trouvé en vous un conseiller judicieux et cordial. Des liens amicaux unissent depuis longtemps nos deux familles. C'est une joie pour nous de vous voir juger ce travail.

A Monsieur le Docteur P. LOUBET

Ancien Chef de Clinique Médicale Infantile
Officier de la Légion d'honneur
Croix de guerre

Que vos grandes qualités de Clinicien et la droiture de votre carrière soient pour nous un exemple constant.

Soyez assuré de notre affection.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS MAITRES ET AMIS DE LA CLINIQUE
OPHTALMOLOGIQUE
ET DU LABORATOIRE DE PHYSIQUE MEDICALE

A Monsieur le Docteur BOURSE

Chef de Laboratoire à la Faculté

Avec nos remerciements pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner.

A Mesdemoiselles ONFRAY et DESCOMPS

En remerciement de leur collaboration technique pour la partie expérimentale de ce travail.

A NOS CHEFS DE CONFERENCE
ET A NOS CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

AVANT-PROPOS

L'infection bactérienne tient en ophtalmologie une place tellement importante qu'il ne faut pas s'étonner que l'avènement de la chimiothérapie anti-infectieuse moderne, par les antibiotiques, ait entraîné de profonds bouleversements dans la physionomie clinique, le pronostic et le traitement de nombreuses affections oculaires.

Cependant si les interventions comportant l'ouverture du globe oculaire, les plaies oculaires, les ulcères à hypopyon sont suivis moins souvent qu'autrefois de la redoutable panophtalmie, grâce à l'utilisation de ces puissantes thérapeutiques antimicrobiennes, la médaille a aussi son revers.

Certains accidents généraux sont bien connus :

— troubles cochléo-vestibulaires dus à la streptomycine ou à la kanamycine.

— accidents digestifs avec les antibiotiques utilisés par la voie orale comme les tétracyclines, l'érythromycine.

— complications sanguines de l'antibiothérapie par le chloramphénicol.

— réactions allergiques dues à une sensibilisation spécifique d'un antibiotique.

L'ophtalmologiste rencontre surtout des réactions locales qui succèdent à l'application d'une des multiples préparations antibiotiques à usage oculaire, en particulier celles qui contiennent de la pénicilline ou de la streptomycine.

De plus, comme en pathologie générale, des infections, autrefois aiguës, prennent souvent, sous l'action de l'antibiothérapie, une allure torpide, tandis que des suppurations se collectent mal et que des souches résistantes apparaissent.

En fait, ces inconvénients pourraient être diminués dans une proportion importante de cas par une utilisation

plus correcte de la médication antibiotique. Certes, celle-ci, par son efficacité et sa rapidité d'action, a pris la première place dans l'arsenal anti-infectieux. Mais il ne faut pas oublier qu'aucun antibiotique n'est une substance magique efficace contre tous les germes et parfaitement tolérée. La connaissance des possibilités et aussi des limites de cette méthode thérapeutique est donc nécessaire.

Nous adopterons dans notre étude le plan suivant :

I. Dans la première partie, *nous verrons quels sont les principes généraux relatifs à l'utilisation des antibiotiques en ophtalmologie.*

II. Dans la deuxième partie, *nous rapporterons une étude expérimentale relative à la pharmacologie oculaire des antibiotiques.*

La condition fondamentale de l'efficacité du traitement par un antibiotique étant l'obtention d'une concentration au moins bactériostatique au contact du germe, l'étude de sa pénétration dans les milieux oculaires paraît être une notion capitale pour apprécier la valeur thérapeutique d'un antibiotique en ophtalmologie.

Nous apporterons d'abord les résultats de nos expériences personnelles effectuées sur le lapin, relatives à la tolérance locale et aux dosages des concentrations antibiotiques obtenues dans les milieux oculaires selon les différentes modalités d'administration.

De nombreux auteurs ont effectué avant nous des dosages antibiotiques sur l'humeur aqueuse et sur le vitré. Il existe souvent d'ailleurs de nettes différences entre les résultats obtenus par les différents expérimentateurs au sujet d'un même antibiotique. Nous comparerons ces divers résultats avec les nôtres.

Les dosages effectués sur l'œil humain par certains auteurs et les rares mesures que nous avons pratiquées sur l'humeur aqueuse de l'homme seront rapportés à la suite.

Nous n'exposerons pas dans ce chapitre des faits cliniques. Certaines affirmations téméraires sont publiées dans la littérature, mais les observations cliniques rapportées ne sont pas toujours très objectives et sont effectuées dans des conditions qui ne permettent pas une analyse statistiquement valable. En tenant compte de l'efficacité d'un antibiotique sur une infection générale due à un germe donné, de sa diffusion et de sa tolérance oculaire, l'ophtalmologiste fera son choix de façon plus rationnelle qu'en se

fiant à la publication de quelques résultats cliniques spectaculaires.

Nous ne parlerons pas des infections oculaires expérimentales. Il est en effet imprudent de transposer chez l'homme les résultats obtenus chez l'animal, le même germe ayant une virulence différente chez l'un et chez l'autre. L'action in vitro, *certes critiquable, demeure donc le test le plus valable. On sait par exemple qu'en matière d'infection virale, l'impossibilité de juger* in vitro *de l'action des thérapeutiques rend le problème très complexe.*

En définitive, la prescription d'un antibiotique suppose donc tout particulièrement la connaisance de ses propriétés pharmacologiques. C'est pourquoi l'étude des réactions que risque de provoquer son utilisation générale d'une part et de sa diffusion dans le cadre des différentes voies d'administration par lesquelles il peut être utilisé en ophtalmologie avec le minimum de danger, d'autre part, est du plus grand intérêt.

III. Dans la troisième partie, *nous envisagerons les indications les plus courantes des antibiotiques en ophtalmologie. Nous discuterons la nécessité de l'antibiothérapie et le choix de ces agents thérapeutiques.*

D'une façon générale, un diagnostic clinique exact est d'abord indispensable. La distinction entre l'infection et l'inflammation est, en effet, essentielle si l'on veut utiliser rationnellement les antibiotiques. Il paraît normal de supposer que l'ophtalmologiste puisse dire si une affection est ou non de nature infectieuse. Il n'en est pas toujours ainsi, d'autant plus que l'allergie modifie l'évolution des infections oculaires et peut, à elle seule, déclencher une réaction qui se traduit par un tableau clinique comparable à celui que réalise l'infection par un microbe pathogène. Cependant l'ophtalmologiste jouit de l'avantage indiscutable de pouvoir observer et suivre de près l'évolution des lésions. Il sera donc amené à dépister les infections dès le début, car elles se traduisent très vite, en général, par des symtômes subjectifs importants qui amènent le malade à consulter précocement.

De plus, si l'antibiothérapie demande un diagnostic préalable de l'infection, elle nécessite aussi la connaissance de la nature du germe en cause dont la découverte confirme, seule d'ailleurs, la nature infectieuse des lésions. Or, en pratique, les examens bactériologiques sont rarement demandés, même lorsqu'ils sont aisément réalisables, en

milieu hospitalier en particulier. Il faut reconnaître que, bien souvent, l'absence de renseignement bactériologique n'a pas grande importance, surtout en cas d'infection bénigne. Mais lors d'un échec de l'antibiothérapie, on tend à nouveau actuellement à rechercher un diagnostic bactériologique et alors celui-ci n'est guère facilité par le traitement antérieur. Un diagnostic spécifique initial par la mise en évidence du ou des germes en cause paraît généralement souhaitable et, dans les cas graves, le prélèvement en vue d'examen bactériologique avec antibiogramme sera indispensable. Ainsi, par exemple, en présence d'un ulcère de la cornée, il sera essentiel non seulement de reconnaître d'emblée s'il y a infection mais encore d'établir si l'infection est due à des germes gram-positifs sensibles à la pénicilline ou à des gram-négatifs insensibles à cet antibiotique mais sensibles à d'autres, ou à des virus qui ne répondent pour le moment à aucun antibiotique de façon valable.

Dans une infection donnée, le choix de l'antibiotique de la voie d'administration, l'association éventuelle à d'autres drogues, comme les corticoïdes, ne doivent donc pas être faits empiriquement; comme le dit Sorsby (123), *l'administration générale des agents thérapeutiques qui ne pénètrent pas dans l'humeur aqueuse est illusoire, des instillations insuffisamment fréquentes ne répondent à aucune attitude thérapeutique rationnelle et sont de mauvaises habitudes. De même, des injections sous-conjonctivales de certains antibiotiques sont dangereuses et souvent inefficaces.*

INTRODUCTION

I. — HISTORIQUE

Dans les infections résultant de la présence des corps bactériens eux-mêmes, c'est directement ceux-ci que le traitement vise à détruire. Les sérums antimicrobiens, les anti-infectieux classiques eurent ce rôle pendant longtemps en ophtalmologie comme en pathologie générale. Puis les sulfamides et postérieurement les antibiotiques leur ont succédé.

En 1939, Florey et Chain [53] isolèrent et utilisèrent pour la première fois la substance reconnue par Fleming dix ans avant. Agent anti-infectieux particulièrement puissant, qui ressemblait à la substance définie par Ehrlich, qui devait être très toxique pour le germe et, en même temps, atoxique pour l'organisme, la pénicilline fut introduite en pathologie oculaire en 1943 par Florey [54] qui a rapporté des cas de conjonctivites, de blépharites et de dacryocystites guéries par cet antibiotique.

Puis des antibiotiques de plus en plus puissants, au spectre antimicrobien particulièrement large ou, au contraire, beaucoup plus spécifique d'une variété de germes, furent isolés et utilisés en pathologie générale et ensuite en ophtalmologie. Cette discipline participa à l'engouement que provoqua l'emploi de ces substances qui, pour la plupart, purent lui être appliquées et donnèrent d'emblée d'excellents résultats. On transforma, en effet, l'évolution de nombreuses infections oculaires en adaptant à l'antibiothérapie les diverses voies d'administration générale et locale en usage en ophtalmologie.

Mais l'ophtalmologiste ne put échapper à la facilité qui consistait à employer systématiquement ces médicaments. Ainsi, en présence d'une conjonctivite, la mode n'est plus aux anciens collyres à base de sels métalliques et on pense s'assurer contre les insuccès en donnant d'emblée la

préférence aux antibiotiques, plus spécialement à ceux dont un large spectre d'activité antibactérienne semble la meilleure des garanties. Certains en sont même venus à traiter la moindre réaction inflammatoire de la conjonctive par les collyres antibiotiques.

L'essor de l'antibiothérapie, ses contingences industrielles et commerciales, rendent par ailleurs de plus en plus difficile d'apprécier correctement la valeur réelle de chaque antibiotique. En particulier, selon Welsch [139], les nouveaux produits, nés pour la plupart dans des laboratoires commerciaux, sont habituellement lancés sur le marché et vantés comme des merveilles avant que des observations cliniques ou des travaux expérimentaux aient été effectués, à leur propos, par des chercheurs indépendants. Leur choix est devenu pour beaucoup une question de mode, d'impression clinique personnelle, de publicité bien faite plus que la conséquence de faits objectifs. Chacun a ses préférences et utilise tel antibiotique sous une certaine forme, associé à tel autre ou à la cortisone, ou à autre chose.

Il est bien regrettable que ces médicaments soient si souvent employés inconsidérément, dans bien des cas où un collyre antiseptique classique suffirait pour entraîner certainement la guérison. Cela est même dangereux. C'est ainsi que l'on aboutit actuellement à l'apparition fréquente de souches résistantes et de réactions allergiques, le terrain étant peut-être déjà préparé d'ailleurs par l'abus que font, eux aussi, les généralistes des prescriptions systématiques d'antibiotiques.

Aussi, pour l'ophtalmologiste, un choix non empirique est devenu bien difficile. Le nombre important de substances utilisables est, de plus, accru par l'existence de synonymes et de présentations commerciales différentes d'un même produit.

II. — DEFINITION DU SUJET

Devant un sujet devenu aussi vaste que « Les antibiotiques en ophtalmologie », il importe de définir les termes et les limites qui nous sont imposés.

On donne le nom d'antibiotiques à une classe particulière d'agents antiseptiques qui, étant d'origine naturelle, au moins au moment de leur découverte, sont capables d'inhiber la croissance et le métabolisme des microbes ou de détruire leur vitalité.

Cette définition s'éloigne de la conception primitive qui considérait comme antibiotique toute substance s'opposant à la vie; elle élimine du cadre des antibiotiques les sulfamides qui sont des corps chimiques, dès leur origine.

Le tableau 1 indique les principaux antibiotiques actuellement utilisables en France. La distinction entre antibiotiques *majeurs*, utilisables par voie générale et antibiotiques *mineurs*, utilisables seulement par voie locale est classique; ces derniers ne peuvent pas être administrés par voie parentérale, de façon habituelle, en raison de graves phénomènes d'intolérance ou de toxicité.

Tableau 1. — Les principaux antibiotiques antibactériens (antituberculeux exclus)

I. — ANTIBIOTIQUES MAJEURS UTILISABLES PAR VOIE GÉNÉRALE		
PENICILLINE G	Benzyl-pénicilline et ses dérivés =	« Spécilline »
	Benzathine-pénicilline	« Extencilline »
	Pénéthacilline	« Bronchocilline »
	Phénypracilline	« Alfadryl »
	Bénéthamine-pénicilline	« Biclinocilline »
PENICILLINE V	Phénomycilline = Phénoxy-méthyl-pénicilline	« Oracilline »
	et son dérivé : Pénimépicycline = Phénoxy-méthyl-pénicillinate de tétracycline	« Pénétracyne »
PHENETICILLINE	Phénoxy-éthyl-pénicilline	« Synthécilline »
METHICILLINE	Diméthoxy-phényl-pénicilline	« Flabelline » « Pénistaph »
STREPTOMYCINE	et Dihydro-streptomycine	« Didromycine » « Abiocine »
TETRACYCLINES	Chlortétracycline	« Auréomycine »
	Terrafungine = Oxytétracycline	« Terramycine »
	Tétracycline	« Hexacycline » « Sanclomycine » « Tétracyne »
	et ses dérivés : Pyrrolidino-méthyl-tétracycline	« Transcycline »
	Déméthyl-chlortétracycline	« Mexocine »
CHLORAMPHENICOL		« Tifomycine »
	et son dérivé	« Thiophénicol »
ERYTHROMYCINE		« Erythrocine » « Propiocine »
SPIRAMYCINE		« Rovamycine »
OLEANDOMYCINE		« Oléandomycine »
	et tri-acétyl-oléandomycine	« T.A.O. »
NOVOBIOCINE		« Cathomycine »
	et Di-hydro-novobiocine	« Vulcamicine »
KANAMYCINE		« Kamycine »
COLISTINE		« Colimycine »

II. — ANTIBIOTIQUES MINEURS UTILISABLES SEULEMENT PAR VOIE LOCALE

BACITRACINE .. « Sarbatracine » NEOMYCINE
POLYMYXINE B FRAMYCETINE... « Soframycine »

D'après MONNIER (103)

Nous avons tenté de réaliser une étude sur l'emploi des antibiotiques en ophtalmologie, mais nous ne nous proposons pas d'énumérer toutes les propriétés de chacune de ces substances et leurs indications respectives.

Notre but est d'essayer de dégager de la pharmacologie oculaire de chaque groupe d'antibiotiques les bases de leur utilisation.

III. — LIMITES DU SUJET

Nous ne traiterons pas dans cette étude :

— des antibiotiques utilisés seulement dans le traitement de la tuberculose (Viomycine, Cyclosérine...) ;

— des antibiotiques doués surtout d'une activité antifungique (Mycostatine, Griséofulvine...) ;

— des antibiotiques non commercialisés en France en décembre 1961 (Ristocétine, Vancomycine, Streptogramine, Staphylomycine, Pristinamycine...) ;

— des antibiotiques sans intérêt (Tyrothricine et ses deux composés : Tyrocidine et Gramicidine...).

La plupart des germes pathogènes pour l'homme sont capables de déclencher une infection oculaire. Nous nous limiterons aux infections bactériennes et nous éliminerons du cadre de cette étude :

— les infections virales qui, étant donné l'impossibilité actuelle de juger *in vitro* de l'effet des thérapeutiques et l'inactivité habituelle, pour le moment, de tous les antibiotiques à leur égard, posent des problèmes de thérapeutique curatrice encore non résolus par les antibiotiques;

— les mycoses et les parasitoses qui sont également un chapitre très à part de l'infection;

— l'infection tuberculeuse qui pose, en ophtalmologie, comme dans les autres disciplines, des problèmes physiopathologiques et thérapeutiques trop particuliers;

— l'infection syphilitique enfin, bien qu'elle menace de reprendre une place importante en pathologie générale et oculaire, parce que nous ne pouvons pas la considérer comme une infection bactérienne commune et que son traitement nécessite l'avis d'un vénéréologue.

CHAPITRE I

ÉTUDE GÉNÉRALE

A. — L'INFECTION BACTERIENNE EN OPHTALMOLOGIE

L'infection bactérienne atteint très fréquemment l'œil ou ses annexes. Nous envisagerons successivement :

I. — La place qu'elle occupe dans le cadre de l'inflammation oculaire;

II. — Ses facteurs d'agression. Bacille de Koch excepté;

III. — Une brève description de ses différentes formes anatomo-cliniques.

I. — L'INFECTION BACTERIENNE ET L'INFLAMMATION OCULAIRE

Pasteur a montré que l'inflammation est souvent liée à la présence d'un microbe. L'infection bactérienne apparaît donc comme une des causes de l'inflammation et seule la découverte du germe, au niveau d'une aire enflammée, permet d'affirmer l'infection.

Souvent, cependant, les circonstances d'apparition d'une affection inflammatoire donnent la quasi-certitude de sa nature microbienne. Une plaie oculaire, par exemple, est *a priori* toujours infectée. Par contre, l'examen clinique est, à lui seul, généralement impuissant pour garantir formellement l'origine infectieuse d'une inflammation oculaire. Certes, l'iritis d'une part, et la conjonctivite mucopurulente d'autre part, sont deux atteintes oculaires bien fréquentes qui illustrent respectivement les maladies inflammatoires

ou infectieuses en ophtalmologie. Cependant certaines formes de conjonctivite d'origine allergique sont strictement de nature inflammatoire, tandis que dans les irido-cyclites les recherches bactériologiques sont parfois positives.

La découverte du germe en cause paraît donc essentielle pour justifier d'abord et orienter ensuite le traitement anti-infectieux. Celle-ci présente des difficultés variables, conséquence du mécanisme même des infections oculaires au sujet duquel Duke-Elder [48] oppose les infections oculaires exogènes et endogènes.

La recherche bactériologique est, en général, facilement réalisable dans les cas *d'infections oculaires exogènes* qui succèdent à la contamination des paupières, de la conjonctive, de la cornée ou des milieux oculaires par un germe virulent introduit accidentellement à leur niveau. Remarquons que ces infections localisées peuvent parfois être dues à des germes habituellement considérés comme saprophytes des larmes et dont la virulence est exaltée par le fait de circonstances favorisantes, locales ou générales.

Cette recherche bactériologique rencontre beaucoup plus de difficultés pour affirmer l'infection bactérienne et sa nature dans le cas *des inflammations oculaires endogènes* qui sont provoquées par une infection située à distance.

Parfois, cependant, la nature infectieuse est encore évidente en présence de certaines segmentites antérieures, sclérites, uvéites, rétinites dont l'aspect d'inflammation exsudative purulente évoque la localisation oculaire d'une septicémie. Celle-ci sera affirmée par la positivité des hémocultures.

Dans la grande majorité des cas, il n'est pas facile de démontrer la moindre bactériémie transitoire. C'est là le problème des infections focales dont les limites exactes sont difficiles à fixer, mais dont le rôle semble très étendu en ophtalmologie. Remarquons toutefois que les résultats négatifs d'hémocultures répétées ne peuvent cependant pas exclure la localisation de germes, en nombre restreint ou en état de virulence atténuée, au niveau de l'œil. Cela concorderait avec l'absence de réaction générale et la faiblesse de la production d'anticorps. Si on admet que certains micro-organismes ou leurs toxines ont une affinité élective pour certains tissus oculaires, et que ceux-ci peuvent acquérir une hypersensibilité considérable, on comprend que le contact ultérieur d'un germe ou de produits bactériens spécifiques avec cet œil sensibilisé puisse provoquer une

réaction inflammatoire. Des foyers d'infection donnant lieu à des bactériémies transitoires, sans gravité habituelle, pourront réactiver les tissus oculaires sensibilisés. Il semble que la régularité des recherches bactériologiques soit trop souvent négative au cours des uvéites. Cela contraste avec la découverte de germes, en particulier le streptocoque bêta-hémolytique, dans d'autres organes. Ces faits devaient conduire à pratiquer des examens bactériologiques de l'humeur aqueuse et à rechercher l'allergie microbienne dans les uvéites [109].

En l'absence de ces renseignements, la découverte d'un foyer infectieux en évolution au cours d'une maladie oculaire inflammatoire est un fait heureux, car la guérison ou l'ablation de ce foyer entraînent souvent la guérison de la lésion oculaire. Mais une telle évolution n'est pas constante et cela doit recommander la prudence dans l'établissement du pronostic d'une inflammation oculaire dont la cause infectieuse n'est que probable. Cependant, si l'infection paraît responsable, mieux vaudra toujours associer un traitement anti-infectieux bien qu'il puisse paraître empirique.

II. — AGENTS DE L'INFECTION BACTERIENNE OCULAIRE

On rencontre de nombreuses bactéries en pathologie infectieuse oculaire. Isolés ou associés, ces germes sont responsables de tableaux cliniques rarement caractéristiques, d'autant plus que des phénomènes allergiques intriquent de façon variable leurs effets avec ceux de la virulence microbienne. La connaissance des principaux germes responsables d'infection oculaire n'en est pas moins très importante :

1° Cocci pyogènes

1. — Le staphylocoque doré. Germe ubiquitaire, *Micrococcus pyogenes aureus*, saprophyte de la peau et des muqueuses, intervient très fréquemment comme agent de suppuration en ophtalmologie. Il est surtout caractérisé par sa facilité d'adaptation aux antibiotiques.

2. — Les streptocoques. Ces germes très répandus sont responsables de nombreux cas d'infections oculaires.

a) Le streptocoque béta-hémolytique, du groupe A est un hôte habituel du sac conjonctival, mais si l'épithélium

est lésé, il manifeste sa virulence. Il joue, par ailleurs, un rôle de premier plan dans l'inflammation allergique.

b) Le streptocoque alpha-hémolytique, *Streptococcus viridans*, est un germe classiquement responsable de la maladie d'Osler dont les localisations oculaires posent un problème séméiologique plutôt que thérapeutique.

c) D'autres streptocoques peuvent être responsables d'infections oculaires, en particulier l'entérocoque, *Streptococcus fecalis*, germe habituellement saprophyte qui manifeste parfois une grande virulence.

3. — Le pneumocoque, *Diplococcus pneumoniae*, est par contre un germe fragile. Hôte saprophyte de la conjonctive et des voies lacrymales, il peut devenir très virulent en cas d'éraillure épithéliale de la cornée.

4. — Le gonocoque, *Neisseria gonorrhaeae*, est un germe très fragile dont l'incidence en ophtalmologie est devenue exceptionnelle. Particulièrement virulent, il franchit, chez l'homme, les épithéliums conjonctival et cornéen sains.

5. — Le méningocoque, *Neisseria intra-cellularis*, également très fragile, est responsable d'infections oculaires métastatiques, devenues rares, secondaires à la méningococcémie qui évolue « à l'ombre de la méningite cérébro-spinale ».

2° Entérobactéries

1. — Le colibacille, *Escherichia coli*, surtout connu comme saprophyte du tube digestif, l'est également au niveau de la conjonctive et peut être responsable d'infections intra-oculaires. Il devient de plus en plus souvent résistant aux antibiotiques.

2. — Le pneumobacille de Friedlander, *Klebsiella pneumoniæ*, est un hôte saprophyte de la conjonctive dont la virulence est souvent exaltée du fait de causes locales ou générales. Il provoque parfois des phénomènes allergiques oculaires.

3. — Le protéus, *Proteus vulgaris*, habituellement rencontré en ophtalmologie est, par excellence, le germe de la souillure. Souvent insensible à la plupart des antibiotiques, il se présente surtout comme germe associé en cas d'infections oculaires. Il est, par ailleurs, à l'origine de bactériémies transitoires.

4. — Le bacille de Shiga, *Shigella dysenteriæ,* se rencontre parfois en ophtalmologie.

5. — Le diplobacille de Morax-Axenfeld, *Moraxella lacunata,* hôte normal des cavités nasales et lacrymales est responsable en ophtalmologie de la conjonctivite angulaire.

6. — Le bacille pyocyanique, *Pseudomonas æruginosa,* responsable du « pus bleu », est devenu aujourd'hui une menace redoutable en raison de sa résistance naturelle à la majorité des agents chimiothérapiques.

3° Bactéries diverses

1. — Le bacille de Pfeiffer, *Hemophilus influenzæ,* microbe « de sortie » dans la grippe. En dehors d'éventuelles localisations oculaires de septicémies, il peut infecter la conjonctive au décours d'une grippe.

2. — Le bacille de Koch-Weeks, *Hemophilus conjunctividis,* a de nombreux caractères bactériologiques communs avec le précédent. Il est beaucoup moins souvent responsable qu'autrefois de conjonctivites aiguës.

3. — Le bacille de klebs-loeffler, *Corynebacterium diphteriæ,* peut provoquer des conjonctivites. En présence de ces manifestations graves et actuellement exceptionnelles, de la diphtérie extra-pharyngée, il convient de redouter l'association strepto-diphtérique, douée d'un effet nécrosant sur la cornée.

III. — FORMES ANATOMO-CLINIQUES DE L'INFECTION BACTERIENNE OCULAIRE

Le polymorphisme de l'infection bactérienne oculaire dépend :

— de la localisation des germes;

— de l'évolution des lésions qui est elle-même fonction des réactions locales, en particulier d'ordre allergique, et des moyens de défense naturels ou artificiels mis en jeu. A ce sujet, les barrières naturelles qui limitent l'extension de l'infection méritent d'être bien connues, car elles limitent également la pénétration des antibiotiques.

1° Infections des annexes

Ces infections aiguës ou chroniques revêtent des aspects qui peuvent être individualisés selon leurs différentes localisations.

1. — *Les infections des sourcils*

Les eczémas, les furoncles, les abcès lymphangitiques, les hématomes infectés ne présentent pas de caractères spéciaux propres à l'ophtalmologie.

2. — *Les infections des paupières*

L'impétigo, l'érysipèle, l'orgelet, les abcès palpébraux, l'eczéma palpébral ne se différencient pas beaucoup non plus des autres localisations de ces infections.

Les blépharites par contre sont des infections palpébrales bien particulières. L'infection n'est pas d'ailleurs leur unique cause. Dans la majorité des cas, il existe un terrain allergique sur lequel la thérapeutique anti-infectieuse agit mal et peut même être nocive. De plus, des facteurs prédisposants, locaux ou généraux, interviennent souvent pour déclencher ces blépharites.

L'infection du bord palpébral s'accompagne en règle générale d'une hyperactivité des glandes sébacées enflammées; celles-ci secrètent une substance huileuse qui aide à la macération du bord palpébral et gêne la pénétration des antibiotiques. De là, l'infection se propage le long du liseré marginal et vers la conjonctivite, pouvant provoquer des kérato-conjonctivites aiguës. Mais l'évolution se fait surtout sur un mode chronique et l'infection reste limitée au bord palpébral. En l'absence d'intolérance médicamenteuse, l'application soutenue d'agents anti-infectieux peut espérer atteindre les repaires microbiens.

3. — *Les infections de l'appareil lacrymal*

Les dacryocystites non spécifiques sont les plus fréquentes de ces lésions. Elles sont dues à l'obstruction du canal lacrymo-nasal. Celui-ci étant bouché, les bactéries stagnent au niveau du sac et provoquent l'infection.

Dans les différents stades des dacryocystites, la thérapeutique locale et parfois générale atteint bien, en général,

les germes en cause, mais est impuissante contre l'obstruction du canal lacrymo-nasal.

4. — *Les infections orbitaires*

Elles sont exceptionnelles, mais très graves.

a) *Les cellulites* sont secondaires à une plaie négligée ou représentent une localisation orbitaire d'une septicémie. Anatomiquement, l'infection est mal limitée. Elle évolue vers les paupières et vers la cavité crânienne. Heureusement, les antibiotiques atteignent facilement les germes responsables.

b) *Les thrombophlébites* sont des staphylococcies suraiguës. L'extension à l'orbite d'une staphylococcie maligne de la face doit faire craindre la prise du sinus caverneux et la méningite. Ces infections sont mal limitées, donc bien pénétrées par les agents antibactériens.

5. — *Les conjonctivites infectieuses*

Ces infections fréquentes sont secondaires à l'introduction accidentelle de germes dans le cul-de-sac conjonctival ou à l'agression par des germes saprophytes dont la virulence est déclenchée par des circonstances locales ou générales.

Ce sont, en particulier, les anomalies de l'écoulement des larmes ou un traumatisme minime ou une diminution de l'état de défense local, classiquement rapporté à une chute du taux du lysozyme depuis Ridley [117].

L'exaltation de la virulence microbienne peut aussi s'effectuer sur une muqueuse de voisinage, la muqueuse nasale en particulier. La diminution des réactions de défense de l'organisme lors d'une maladie infectieuse peut également être responsable. Toutes ces modifications locales ou générales peuvent elles-mêmes être favorisées par des conditions extérieures, climatiques par exemple.

Ces conjonctivites sont des infections superficielles. De la conjonctivite, l'infection s'étend souvent vers le bord palpébral, vers les voies lacrymales et peut léser plus ou moins rapidement la cornée. Après le lavage des éventuelles « sécrétions » qu'elles provoquent, aucune barrière ne s'oppose à la pénétration de la médication locale qui suffit le plus souvent.

2° Infections du globe

Elles comprennent essentiellement les *kératites,* les *infections endoculaires* et les *névrites.*

1. — *Les kératites infectieuses*

L'infection de la cornée revêt plusieurs aspects :

a) Les kératites de causes locales

L'épithélium de la cornée constitue, lorsqu'il est sain, une barrière naturelle qui s'oppose à la pénétration des germes — gonocoque et bacille de Klebs-Loeffler exceptés — et qui empêche également la pénétration des anti-infectieux à un taux utile dans la cornée.

Ces kératites, initialement superficielles, sont causées par des agents externes : projection de poussières ou de corps étrangers septiques, infection de la conjonctive ou des voies lacrymales.

Du fait de la lésion de l'épithélium superficiel, les produits solubles instillés localement pénètreront bien dans la cornée. La difficulté réside dans la réalisation d'un apport permanent qui est indispensable. Les médicaments peuvent également parvenir jusqu'au foyer infecté par diffusion depuis la périphérie de la cornée.

Des troubles trophiques viennent souvent gêner la guérison de ces kératites. A l'inverse, des phénomènes infectieux peuvent apparaître comme une complication des troubles trophiques de la cornée dont les causes sont multiples. Ils évoluent alors de façon torpide et réagissent mal aux antibiotiques administrés isolément. Un danger de toutes ces kératites est la propagation de l'infection au segment antérieur.

b) Les kératites de causes générales

Les kératites sont habituellement interstitielles et non suppuratives. Les germes ne sont pas localement en cause, en principe. Les phénomènes d'allergie microbienne semblent par contre avoir un rôle primordial.

2. — *Les infections intra-oculaires*

a) Uvéites par infection focale

L'action microbienne au niveau de l'œil est très discutée, mais on ne doit pas l'éliminer systématiquement,

bien que ces affections inflammatoires subaiguës ou chroniques soient surtout considérées comme secondaires à une infection siégeant à distance, par l'intermédiaire d'un mécanisme allergique. Si le foyer causal est inextirpable, le problème de la diffusion des antibiotiques à son niveau est plus ou moins facilement résolu. Mais l'extirpation du foyer infectieux et l'antibiothérapie, même associées, ne guérissent pas toujours les uvéites et n'empêchent pas les récidives.

b) Infections suppuratives

Ces infections dues à une bactérie pyogène sont :

— soit *exogènes,* secondaires à une kératite grave, à une plaie chirurgicale ou à une plaie traumatique. Cette dernière cause s'accompagne souvent d'un corps étranger intra-oculaire.

— soit *endogènes,* secondaires à une métastase infectieuse et parfois associées à une sclérite.

En l'absence de traitement, la panophtalmie est le terme classique de l'extension locale du processus infectieux. Il peut cependant diffuser vers les espaces méningés.

Initialement, l'infection est localisée :

— au niveau du segment antérieur où elle peut rester longtemps limitée. Il faut craindre cependant la propagation à toute la cavité oculaire qui entraîne une endophtalmie suppurative et ensuite une panophtalmie par atteinte de la sclère et de la capsule de Tenon.

— au niveau du vitré où l'introduction de germes pathogènes dans cet excellent milieu de culture, dépourvu de vaisseaux capables d'opposer une défense leucocytaire à l'infection, provoque en 24 à 48 heures une grave endophtalmie qui évolue rapidement vers le segment antérieur et les membranes externes.

— au niveau de la chorio-rétine où l'infection peut se développer en une région circonscrite ou, en cas de tendance suppurative franche, gagner secondairement le vitré et tout le globe oculaire.

Grâce au traitement institué précocement et dans la mesure où la médication peut atteindre les germes, l'infection oculaire guérit souvent, cependant au prix de lourdes séquelles.

Mais parfois l'évolution reste grave malgré le traitement le mieux conduit, combinant l'administration générale

et les voies locales qui permettent par leur association d'espérer la diffusion des antibiotiques au sein des humeurs et milieux oculaires; l'infection peut, en effet, évoluer malgré tout vers la suppuration.

D'autres fois, sous l'effet du traitement, les signes évidents de l'infection n'apparaissent pas ou cèdent rapidement et l'évolution risque alors de se faire sur un mode atténué vers une panuvéite torpide, un glaucome secondaire ou une ophtalmie sympathique, tout particulièrement en cas de plaie perforante de la région du limbe scléro-cornéen. Le rôle des phénomènes allergiques paraît alors très important.

3. — *Névrites optiques*

Les névrites optiques sont très rarement dues à une infection bactérienne. Comme dans le cas des uvéites, l'infection focale semble souvent être en cause.

B. — LES ANTIBIOTIQUES EN GENERAL

I. — PROPRIETÉS BACTERIOLOGIQUES

Agents sélectifs antimicrobiens, les antibiotiques peuvent être caractérisés du point de vue de leur activité antibactérienne.

— par leur *spectre* ou liste des espèces bactériennes sensibles à leur action;

— par leur *mode d'action* (effet bactéricide ou bactériostatique);

— par la possibilité de développement d'une *résistance* bactérienne acquise.

1° Le spectre antibactérien

Il est classique de distinguer :

1. — *Les Antibiotiques à spectre étroit* par exemple :

la pénicilline, l'érythromycine, la novobiocine et la bacitracine dont l'activité s'exerce essentiellement sur les cocci, les bacilles gram-positifs et les anaérobies;

la polymyxine, la colistine, actifs principalement sur les entéro-bactéries gram-négatives.

2. — *Les Antibiotiques à spectre large* par exemple :

la streptomycine et la kanamycine, les tétracyclines, le chloramphénicol...

Les germes sensibles comprennent aussi bien des cocci que des bacilles gram-positifs ou des entéro-bactéries.

En fait, *l'action d'un antibiotique varie non seulement avec les espèces bactériennes mais aussi avec les souches au sein d'une même espèce.*

Andrieu et Monnier [6] ont montré que, lorsqu'on étudie systématiquement la sensibilité à chacun des antibiotiques d'un lot important de souches microbiennes

appartenant à la même espèce, on peut calculer des corrélations statistiques entre différents antibiotiques. Il est ainsi possible d'affirmer qu'il existe des antibiotiques étroitement apparentés, c'est le cas notamment pour :

— l'érythromycine et l'oléandomycine;

— la néomycine et la framycétine;

— la polymyxine et la colistine.

D'autre part, une souche initialement sensible devenue résistante à un antibiotique donné peut présenter une résistance croisée vis-à-vis d'un antibiotique différent.

Tableau 2. — Classement des antibiotiques en groupes

I	PENICILLINE
II (1)	STREPTOMYCINE ← [FRAMYCETINE NEOMYCINE] ←→ KANAMYCINE
III (2)	[TETRACYCLINES] ←→ CHLORAMPHENICOL
IV (3)	SPIRAMYCINE ←→ [ERYTHROMYCINE OLEANDOMYCINE]
V	NOVOBIOCINE
VI	BACITRACINE
VII	[COLISTINE POLYMYXINE]

(1) La résistance croisée est complète et réciproque entre la néomycine et la framycétine. Les germes résistant à la kanamycine sont résistants à la néomycine et à la streptomycine, mais inversement, les germes résistant à la streptomycine ne sont pas obligatoirement résistants à la néomycine et à la kanamycine.

(2) La résistance croisée entre les tétracyclines et le chloramphénicol n'existe que pour les bactéries gram-négatives.

(3) Entre l'érythromycine et l'oléandomycine, les corrélations de sensibilité sont très étroites. Il n'existe pas de corrélation de sensibilité entre ces deux antibiotiques et la spiramycine ou la carbomycine; par contre un certain degré de résistance croisée est démontré « in vitro » entre ces quatre antibiotiques.

D'après Monnier et Le Tallec (103).

En se basant sur ces données expérimentales, il est possible de proposer un classement des antibiotiques en groupes, compte tenu des corrélations de sensibilité et des risques de développement d'une résistance croisée (Tableau 2).

2° Le mode d'action

Sans entrer dans le détail du mode d'action de l'antibiotique sur la cellule bactérienne, il est important de distinguer un effet *bactéricide* qui tue le germe et un effet *bactériostatique* qui inhibe son développement. En effet, dans le premier cas, l'antibiotique peut, à lui seul, permettre la guérison; dans le second, les défenses de l'organisme, notamment la phagocytose, doivent intervenir. On oppose donc les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques bactériostatiques (Tableau 3).

Tableau 3. — Classement des antibiotiques selon leur mode d'action

Action bactéricide	Action bactériostatique
PENICILLINE	TETRACYCLINE
STREPTOMYCINE KANAMYCINE NEOMYCINE FRAMYCETINE	CHLORAMPHENICOL
COLISTINE POLYMYCINE	ERYTHROMYCINE OLEANDOMYCINE SPIRAMYCINE
BACITRACINE	NOVOBIOCINE

D'après Monnier et Le Tallec (103).

Ce classement est très schématique car le mode d'action peut être variable suivant les souches et les concentrations des antibiotiques isolés ou en association.

3° La résistance bactérienne

Un germe exposé de façon prolongée à une concentration insuffisante pour inhiber son développement peut présenter une résistance vis-à-vis de cet antibiotique. Le fait est facile à démontrer *in vitro*, il peut aussi dans certains cas être observé *in vivo* et il rend alors compte de l'échec du traitement. Ce risque de résistance est variable avec les espèces bactériennes et les antibiotiques.

Monnier et Bourse [101] ont classé les antibiotiques suivant la facilité avec laquelle peut se développer une résistance bactérienne *in vitro* des staphylocoques et des entérobactéries (Tableau 4).

Tableau 4. — Risque de développement d'une résistance bactérienne « in vitro »

Souches sensibles devenant résistantes « in vitro »	Staphylocoques	Entéro-bactéries
90 à 100 % des souches	STREPTOMYCINE ERYTHROMYCINE OLEANDOMYCINE NOVOBIOCINE	STREPTOMYCINE
25 à 50 % des souches	TETRACYCLINES SPIRAMYCINE KANAMYCINE NEOMYCINE FRAMYCETINE	TETRACYCLINES CHLORAMPHENICOL KANAMYCINE NEOMYCINE FRAMYCETINE
moins de 10 % des souches	PENICILLINE CHLORAMPHENICOL BACITRACINE	POLYMYXINE COLISTINE

D'après Monnier et Bourse (101)

En clinique, le développement de la résistance d'une souche originellement sensible au cours du traitement est un phénomène relativement rare et qui ne s'observe qu'avec les antibiotiques vis-à-vis desquels la résistance bactérienne se développe facilement *in vitro :* (streptomycine, érythromycine, novobiocine...).

Beaucoup plus fréquents sont les faits de sélection de souches résistantes au sein d'une population bactérienne. Ainsi s'expliquent les sévères infections hospitalières à germes polyrésistants : staphylocoque, colibacille, pyocyanique...

4° Les associations

La question de l'utilisation des antibiotiques en association peut être abordée en envisageant chacun des trois

points précédents : le spectre antibactérien, l'activité bactériostatique et l'apparition de la résistance bactérienne.

1° Lorsqu'on ignore le germe en cause, ou lorsque l'on soupçonne une infection polymicrobienne, il est tentant de recourir à une association antibiotique.

2° La principale indication des associations est la recherche d'un effet synergique ou additif avec l'espoir d'agir sur des germes sur lesquels les antibiotiques pris isolément n'exercent pas une action bactériostatique suffisante, ou encore de réduire les doses, donc le risque de toxicité.

Il est possible d'étudier au laboratoire l'activité bactéricide des antibiotiques isolés et associés. Dans l'ensemble les antagonismes sont rares, les effets de synergie additive ou de synergie avec potentialisation sont plus fréquents mais ils varient suivant les souches et les antibiotiques; *il n'est donc pas possible de formuler de règle générale.*

3° Les associations sont également recommandées lorsqu'on cherche à diminuer ou à retarder le développement de la résistance bactérienne. Il faut alors associer deux antibiotiques n'exposant entre eux à aucun risque de résistance croisée. Les antibiotiques utilisés ne doivent donc pas appartenir au même groupe (Tableau 2). Ils doivent de plus être prescrits à pleine dose efficace, de façon à exercer, si possible, un effet bactéricide. Il est, en outre, absolument nécessaire que l'administration simultanée de deux antibiotiques soit prolongée assez longtemps pour stériliser complètement l'infection.

II. — PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Si la connaissance de l'activité antibactérienne des antibiotiques est indispensable, celle de leurs propriétés pharmacologiques l'est également, car celles-ci conditionnent les doses et la voie d'administration de ces médicaments.

1° Voies d'administration

Certains antibiotiques comme la streptomycine, la kanamycine, la colistine, ne peuvent être administrés que par voie parentérale, intramusculaire en pratique. Ils ne traversent pas la muqueuse intestinale si bien que la voie orale ne permet qu'une action locale de désinfection du tube digestif.

D'autres, comme l'érythromycine, la spiramycine, la novobiocine, l'oléandomycine, ne peuvent être administrés que par voie digestive (orale le plus souvent, rectale parfois).

Les tétracyclines et le chloramphénicol doivent être de préférence administrés par voie digestive, mais des préparations spéciales permettent une administration parentérale, précieuse lorsque la voie orale ne peut être employée.

La voie d'administration de choix de la pénicilline G est la voie intramusculaire; la voie intraveineuse est utilisable en perfusion lente. Il en est de même pour la méthicilline. On peut conduire une pénicillinothérapie par voie orale dans des conditions très satisfaisantes grâce à l'utilisation de la pénicilline V et de la phénéthicilline.

2° Diffusion

Après pénétration dans le torrent circulatoire, les antibiotiques sont plus ou moins fixés par les protéines plasmatiques et ne seront libérés de ce complexe que de façon très lente. Certains sont inactivés dans le sang, le foie ou le rein.

La fraction d'antibiotique libre ou lentement libérée dans les humeurs est transportée rapidement dans toutes les régions de l'organisme. La possibilité pour l'antibiotique de passer vers les tissus est variable avec les substances, avec les doses, avec chaque tissu considéré et avec le degré d'inflammation de celui-ci.

La notion de concentration tissulaire serait évidemment très intéressante mais celles-ci sont actuellement mal connues pour la plupart des antibiotiques. Ces concentrations viscérales seraient particulièrement élevées pour la spiramycine et la tétracycline.

C'est pourquoi la plupart des auteurs admettent que la concentration antibiotique du sang est un reflet sinon exact, du moins assez fidèle de son titre dans les lésions à condition qu'elles soient bien vascularisées, et que la thérapeutique doit généralement viser à maintenir un taux antibiotique efficace dans le sang circulant, si possible en permanence, ou sinon pendant des périodes suffisamment prolongées et rapprochées les unes des autres.

3° Elimination

Les antibiotiques sont plus ou moins rapidement excrétés. Le rein constitue en général le principal émonctoire.

L'excrétion dans la bile est souvent importante, en particulier dans le cas des tétracyclines.

4° Tolérance et toxicité

La tolérance et la toxicité conditionnent la distinction entre antibiotiques majeurs et antibiotiques mineurs. Ces derniers ne doivent pas être administrés par la voie générale, si intéressante que soit leur action anti-microbienne.

Certains antibiotiques majeurs exposent cependant à des incidents d'intolérance ou des incidents d'ordre toxique ou allergique. La connaissance de ces faits doit conduire :

a) à éviter les doses dites de charge et à limiter la dose journalière pour les antibiotiques qui seraient toxiques à haute dose (kanamycine, streptomycine) et ceci tout particulièrement en cas de défaillance rénale.

b) à effectuer une surveillance hématologique en cas de traitement prolongé par le chloramphénicol, voire même à s'abstenir d'employer cet antibiotique en cas de terrain hématologique fragilisé.

c) à dépister et à traiter les incidents même mineurs en apparence, survenant en cours de traitement.

III. — CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE

En face d'un état infectieux justiciable de l'antibiothérapie, le choix de l'antibiotique doit être fondé sur des considérations bactériologiques, pharmacologiques et anatomo-cliniques.

1° Bases bactériologiques

A considérer l'activité antibactérienne des antibiotiques, il apparaît que le laboratoire apportera à la conduite du traitement une aide indiscutable.

1. — *par la notion du germe en cause :* la certitude bactériologique toujours préférable à la présomption clinique, oriente le choix dans un sens valable, pour la très grande majorité des cas. Mais souvent le choix de l'antibiotique doit être fait sur la base de présomptions bactériologiques. Le praticien doit alors envisager les diverses étiologies possibles et orienter sa thérapeutique d'urgence en fonction de celle d'entre elles qui expose le patient au danger le plus immédiat et le plus grave.

Mais avant de commencer un traitement, si urgent qu'il paraisse, il faut se réserver la possibilité d'examens

bactériologiques lorsqu'on peut recourir à l'aide du laboratoire. Il importe alors de donner au bactériologiste des prélèvements effectués dans de bonnes conditions : avant toute thérapeutique antibiotique et sinon le plus loin possible de la dernière administration médicamenteuse.

L'analyse bactériologique est nécessaire pour justifier le traitement mis en œuvre, en autoriser le maintien ou parfois en provoquer la modification.

En l'absence de faits positifs justifiant le choix d'un antibiotique plutôt que d'un autre, il semble que le praticien doive accorder la préférence aux substances les plus anciennement connues et qui ont fait leurs preuves de façon indiscutable.

2. — *par l'étude de la sensibilité du germe en cause :*

Dans les cas difficiles ou en cas d'échec apparent du traitement d'attaque conduit sur la seule présomption du germe en cause, l'antibiogramme permet de préciser le ou les antibiotiques doués d'une activité bactériostatique *in vitro,* et peut aider le clinicien à préciser ou à rectifier son choix.

La connaissance des groupes d'antibiotiques et des risques de résistance bactérienne suffit bien souvent pour choisir l'association la meilleure.

On ne peut certes pas méconnaître qu'il ne peut exister un parallélisme parfait entre les actions que les antibiotiques exercent respectivement *in vivo* et *in vitro,* les mesures étant faites alors dans des conditions artificielles. La portée clinique de ces tests de sensibilité ne peut donc être convenablement appréciée qu'après une recension systématique de nombreuses observations, grâce à une étroite collaboration entre le clinicien et le laboratoire auquel il fait appel. Cette remarque doit inciter à faire effectuer ces examens de façon systématique. C'est en effet le seul moyen d'en interpréter correctement la signification clinique lorsqu'on se trouve en présence d'un cas particulièrement difficile (Welsch [139]).

3. — *par la détermination « in vitro » de l'action bactéricide des antibiotiques isolés et associés* selon la méthode de Chabbert [35] qui, dans quelques cas particuliers, comme les septicémies, apportera une précision supplémentaire.

Le rôle du laboratoire de Bactériologie est donc essentiel, mais il ne saurait être séparé des deux autres aspects du problème, pharmacologique et anatomo-clinique.

2° Bases pharmacologiques

1. — *La voie d'administration :* la voie orale ne peut être employée chez un sujet comateux ou un enfant dans un état grave.

2. — *La toxicité :* En cas de tare rénale antérieure, il faut être prudent dans l'utilisation de la streptomycine et de la kanamycine; dans les hémopathies, l'utilisation du chloramphénicol doit être évitée. En cas de troubles digestifs, la voie orale sera proscrite avec les antibiotiques à large spectre.

3° Bases anatomo-cliniques

1. — La thérapeutique antibiotique n'est indiquée que pour le traitement ou, à la rigueur, la prévention d'une *infection bactérienne.*

2. — Le tableau clinique, les circonstances d'apparition peuvent déjà permettre au clinicien de soupçonner la nature du germe en cause et d'orienter, avant toute réponse du laboratoire, le choix de la thérapeutique antibactérienne à mettre en œuvre.

3. — Pour que la thérapeutique soit valable, il faut que l'antibiotique arrive au contact du germe. Pour l'administration générale, on choisira de préférence un antibiotique qui diffuse bien et qui, par la voie sanguine, puisse atteindre le germe jusqu'au sein du foyer infectieux. Pour l'administration locale, on choisira l'antibiotique qui peut être apporté au contact du foyer infectieux localisé.

Si l'antibiotique ne peut être amené à une concentration suffisante au contact du germe, il en résultera une action thérapeutique incomplète caractérisée par une sédation des signes inflammatoires avec persistance des lésions évoluant sur un mode torpide et n'aboutissant pas à la suppuration collectée.

Mais même si la concentration antibiotique disponible *in situ* est suffisante, même si les conditions locales sont favorables à son activité, il ne s'ensuit pas nécessairement que les germes vont être totalement détruits. Pareil résultat, qui n'est même pas toujours obtenu *in vitro* dans les conditions optimales, l'est moins souvent encore *in vivo.* En effet, l'hétérogénéité inhérente aux populations microbiennes est vraisemblablement bien plus accentuée lors-

qu'elles se trouvent chez un sujet infecté plutôt que dans un milieu de culture inerte.

L'action antibactérienne de l'antibiotique peut être heureusement complétée *in vivo* par l'intervention des mécanismes multiples de la défense naturelle de l'organisme.

C. — LES ANTIBIOTIQUES ET L'INFECTION OCULAIRE

I. — GENERALITES

En ce qui concerne les *infections externes*, l'ophtalmologiste devra surtout s'attacher au traitement des infections superficielles aiguës cédant souvent à la plupart des antibiotiques.

Lorsqu'il s'agit de traiter une *infection intra-oculaire*, le problème est d'obtenir une concentration efficace dans l'œil. Plus qu'ailleurs peut-être, l'antibiotique de choix sera d'abord celui qui exercera une action antibactérienne à faible concentration sur le germe en cause, étant donné les obstacles importants que la barrière hémato-oculaire ou la cornée opposent à la pénétration du médicament.

Si on possède la notion bactériologique du germe en cause, le choix des antibiotiques peut être valablement orienté par la connaissance de la *sensibilité aux antibiotiques* (Tableau 5).

Mais la notion du germe en cause manque souvent lors de l'instauration du traitement antibiotique et il est parfois impossible d'obtenir un renseignement positif même lorsque le prélèvement a été effectué avant tout traitement.

Aussi, pour dégager la valeur d'un antibiotique en ophtalmologie, faut-il connaître tout particulièrement :

1° Le degré de pénétration endoculaire de chaque antibiotique après administration par les voies locale ou générale.

2° Sa toxicité pour les tissus oculaires.

3° Son efficacité vis-à-vis des infections oculaires humaines. Compte tenu de son activité *in vitro*, les observations cliniques relatives à l'action d'un antibiotique sont plus intéressantes que les résultats d'infections oculaires expérimentales. Il est, en effet, difficile de provoquer chez l'animal des infections comparables à celles qu'on rencontre chez l'homme.

Tableau 5. — Sensibilité aux antibiotiques des germes rencontrés en ophtalmologie

Antib. / Germes	Peni. G	Strept. Néom. Kana.	Tétra. Auréo. Terra.	Chlo-ram.	Eryth. Oléan. Spira.	Novob.	Bacit.	Poly. B Colist.
Staphylo.	+++ —	++ —	++ —	++ —	+++ —	+++ —	++	—
Pneumo. Strepto. (A)	+++	++	++	+	+++	+	++	—
Gono. Méningo.	+++	++	++	++	+++	++	++	—
Coli.	—	++ —	+++ —	++ —	—	—	—	++
Pneumo. de Friedlander	—	++ —	++ —	++ —	—	—	—	++
Proteus	—	+ —	+ —	+ —	—	—	—	—
Bacille de Shiga	—	+ —	+ —	++	—	—	—	++
Diplob. de Morax	—	++ —	+++ —	++ —	—	—	—	++
Pyocyanique	—	+ —	+ —	—	—	—	—	+++
B. Pfeiffer Koch-Weeks	+	++	++	++	—	—	—	++
B. de Klebs Loeffler	+++	++	++	++	+++	+	++	—

Germe très sensible : +++,
Moyennement sensible : ++,
Peu sensible : +,
Résistant : —.

En pratique, les résultats cliniques déjà obtenus sont donc le meilleur guide du choix de l'antibiotique ou de l'association. Des études statistiques des résultats obtenus avec les différents antibiotiques dans chaque cas d'infection oculaire sont difficilement réalisables. Chaque auteur, en effet, rapporte généralement les bons résultats et rarement les mauvais que lui a procurés dans un ou quelques cas l'emploi de tel antibiotique.

A notre connaissance, seul le rapport de MICHIELS [95] groupe objectivement les résultats cliniques obtenus par de très nombreux ophtalmologistes.

Nous n'aborderons ici, que l'étude de la pénétration oculaire et de la tolérance locale selon les différentes voies d'administration utilisables en ophtalmologie.

II. — VOIES D'ADMINISTRATION

L'ophtalmologiste dispose de nombreux moyens pour introduire les antibiotiques dans l'œil ou ses annexes.

L'administration par la VOIE GÉNÉRALE fait intervenir, selon les produits, les *injections intramusculaires, intraveineuses,* ou l'*absorption digestive.*

L'administration par la VOIE LOCALE utilise les *applications* ou les *injections locales.*

— *Les applications locales* se font à l'aide des *collyres,* des *pommades ophtalmiques,* de *poudres,* de *tampons imbibés,* de *bains oculaires* et de l'*ionophorèse.*

— *Les injections locales* comprennent les *injections sous-conjonctivales, rétrobulbaires, latérobulbaires avec scarification sclérale, intracamériennes* et *intravitréennes.*

On doit choisir dans cette liste la ou les voies d'administration combinées qui sont les moins dangereuses, tout en permettant une posologie bien tolérée, et qui sont capables de provoquer rapidement et de maintenir une concentration au moins bactériostatique et si possible bactéricide au contact des germes.

Les dosages antibiotiques, dans le domaine oculaire, ne sont actuellement réalisables aisément qu'au niveau de l'humeur aqueuse et du vitré. Le degré de pénétration dans ces milieux oculaires est un critère cardinal pour juger de la valeur d'un antibiotique en ophtalmologie. Il varie avec les divers modes d'administration.

1° Administration par voie générale

Lorsque l'administration d'un antibiotique est nécessaire en pathologie interne, il est classique de dire que l'on doit prescrire un antibiotique qui diffuse bien. En ophtalmologie, les infections des membranes externes et des annexes de l'œil répondent généralement bien aux posologies habituelles car leur vascularisation permet d'obtenir, à leur niveau, un taux thérapeutique efficace, comme au niveau de la plupart des autres tissus de l'organisme. Par contre, des doses considérées comme efficaces ne sont plus suffisantes pour traiter une infection cornéenne ou endoculaire. En effet, comme le dit Miller [99], les métabolismes cornéens et endoculaires sont contrôlés en grande partie par la barrière hémato-oculaire, organisme protecteur qui s'oppose plus ou moins à la pénétration des agents pharmacodynamiques; la plupart des antibiotiques administrés par voie générale pénètrent mal dans l'humeur aqueuse et leur diffusion dans le vitré, où les échanges sont encore plus lents que dans l'humeur aqueuse, est pratiquement nulle. En effet, le passage hémato-vitréen n'entre pratiquement pas en jeu dans le cas des antibiotiques et selon Davson [41], pour ces substances qui diffusent lentement dans l'œil, il est probable que la pénétration par la voie de l'humeur aqueuse est le seul facteur important. Or, la structure du vitré lui confère une grande inertie; la diffusion des substances depuis l'humeur aqueuse vers l'humeur vitrée sera très faible et très lente.

La pénétration dans les milieux oculaires est facilement objectivée au niveau de l'humeur aqueuse. Du fait de la sélectivité de la barrière hémato-aqueuse, elle varie avec chaque susbtance.

Si l'on considère la chambre antérieure de l'œil comme un compartiment à parois perméables, le passage des antibiotiques à travers la paroi formée par l'épithélium du corps ciliaire et le capillaire sous-jacent peut être considéré comme un phénomène de diffusion qui obéit aux lois générales de la perméabilité des membranes.

Il serait intéressant de préciser la valeur de la perméabilité de cette membrane ciliaire et de l'exprimer sous forme d'une constante.

Davson [41], transposant à la membrane hémato-aqueuse l'équation de la *constante de transfert* d'un système perméable, obtient :

$$K = 100 \log \frac{S - A_1}{S - A_2} \quad \frac{1}{t_2 - t_1}$$

K = Constante de transfert vers l'humeur aqueuse

S = Concentration de la substance dans le sang

A_1 et A_2 = Concentrations initiales et finales mesurées dans l'humeur aqueuse aux temps t_1 et t_2.

Mais la constante de transfert d'un antibiotique vers l'humeur aqueuse sous une forme numérique traduisant sa pénétration dans ce milieu ne peut être mesurée exactement.

La barrière hémato-aqueuse n'est pas en effet le seul point de contact entre le sang et l'humeur aqueuse. En particulier, ce liquide s'écoule constamment par le système de ses voies de drainage, éliminant ainsi à chaque instant une fraction de l'antibiotique ayant pénétré dans l'œil ce qui fausse les mesures de A_1 et A_2.

De plus, il est habituel qu'au temps t_1 et t_2, la concentration sanguine n'ait pas la même valeur. Il faudrait pour cela administrer l'antibiotique en perfusion lente par exemple et contrôler le taux sanguin.

A notre connaissance, les expérimentateurs effectuent une seule administration de l'antibiotique, puis le prélèvement sanguin et le prélèvement d'humeur aqueuse sont pratiqués au bout d'un temps déterminé après l'injection ou la prise orale de l'antibiotique.

Devant les difficultés que l'on a pour établir correctement la valeur de K, on est réduit à se contenter du rapport de la concentration dans l'humeur aqueuse à la concentration dans le sang. Ce rapport donne à lui seul une idée approximative de la pénétration des antibiotiques dans l'œil.

Le taux intra-camérien, pris comme base de référence du pouvoir de diffusion intra-oculaire d'un antibiotique dépend en pratique de plusieurs facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de chaque antibiotique.

1. — Un poids moléculaire faible (inférieur à 500) et un faible degré d'ionisation sont considérés par Davson [41] comme des éléments favorables à une bonne diffusion.

2. — Mais à poids moléculaire comparable, Duke-Elder [49] a vérifié que les molécules contenant de l'azote franchissent mal la barrière hémato-oculaire. On comprend

donc que celle-ci soit un obstacle à la pénétration des molécules organiques des antibiotiques dans l'humeur aqueuse. Cela explique également que la fraction d'un antibiotique donné qui se combine avec les protéines plasmatiques ne pourra pas franchir la barrière hémato-aqueuse du fait de l'imperméabilité absolue de celle-ci aux macromolécules. Seule, la partie non fixée des antibiotiques du plasma sera susceptible de franchir la barrière hémato-aqueuse de l'œil normal et la connaissance du degré d'union d'un produit avec les protéines du plasma paraît donc essentielle. Elle est le plus souvent imparfaite.

3. — De plus, selon Langham [73], la pénétration des antibiotiques dans l'humeur aqueuse est directement fonction du rapport de leur solubilité dans l'éther sur leur solubilité dans une solution aqueuse tampon de phosphate de soude à pH = 7,4. Autrement dit, les antibiotiques liposolubles pénètreront bien dans l'humeur aqueuse et ceci d'autant mieux que leur coefficient de Langham sera plus élevé. Mais, fait intéressant, la perméabilité de la barrière hémato-oculaire est augmentée en cas d'inflammation du segment antérieur de l'œil et, selon Michiels [95], le taux élevé en protides de l'humeur aqueuse de l'œil infecté prouve bien que la barrière hémato-aqueuse de l'œil enflammé est plus perméable que celle de l'œil normal. Cet auteur pense même que le passage des antibiotiques est d'autant plus facilité que leurs molécules sont fixées sur les protéines sanguines. Mais il n'est pas certain que cette concentration antibiotique, élevée et voisine de celle du plasma, soit efficace si l'antibiotique est lié aux protéines. C'est pourquoi, même dans la mesure où l'infection, par des dégâts anatomiques trop importants, n'aura pas gravement compromis la vascularisation du globe oculaire et la formation d'humeur aqueuse, il ne faut pas compter systématiquement sur les conséquences favorables d'un accroissement de la perméalibité de la barrière hémato-oculaire. Des dosages successifs de l'antibiotique administré par voie générale, effectués pour chaque cas d'infection oculaire sur l'humeur aqueuse, contrôleraient la bonne diffusion du médicament; mais de tels dosages sont pratiquement impossibles à réaliser.

Mieux vaut donc ne pas miser sur un accroissement de la perméabilité oculaire et choisir d'abord les antibiotiques qui, du fait de certaines propriétés physico-chimiques, ont le plus de chances de bien diffuser dans le territoire oculaire.

De plus, il faudra s'efforcer d'augmenter cette diffusion des antibiotiques. De nombreux moyens ont été proposés dans ce but :

1) Le plus simple est d'augmenter le taux sanguin.

— Etant donné que les concentrations antibiotiques dans l'humeur aqueuse sont, pour la plupart des substances, égales à une fraction des concentrations sanguines, on est conduit à prescrire des doses massives. Mais cela n'est pas réalisable avec la plupart des antibiotiques. Sont alors seulement valables ceux qui peuvent être administrés sans limitation de la posologie générale du fait de risques de toxicité. Ainsi la pénicilline, bien qu'elle pénètre relativement mal, peut être donnée à de très fortes doses et demeure souvent précieuse, pour le traitement des infections endoculaires.

— L'association de produits freinant l'élimination rénale de l'antibiotique administré est peu utilisée en pratique.

2) On peut aussi s'efforcer d'augmenter la diffusion elle-même.

— Les anticoagulants, comme l'héparine, les facteurs de diffusion comme la hyaluronidase, les médications de choc, la vaccinothérapie et l'antigénothérapie, doivent être employés avec une grande prudence en ophtalmologie.

— La ponction de l'humeur aqueuse nous paraît, outre sa valeur diagnostique, revêtir une importance considérable, car elle favorise la pénétration des médicaments contenus dans le sang avec l'humeur aqueuse seconde d'où ils peuvent diffuser vers la cornée et le vitré.

Il importe de savoir par contre que la corticothérapie générale inhiberait, selon certains auteurs [38], l'augmentation de perméabilité de la barrière hémato-aqueuse que provoque l'inflammation oculaire.

En définitive, il convient donc d'abord de bien connaître les propriétés physico-chimiques de chaque antibiotique afin de prescrire ceux qui seront susceptibles d'entraîner la plus haute pénétration oculaire. Ensuite, il faudra essayer d'accroître leur pénétration, en particulier par la ponction camérienne. En pratique, la thérapeutique antibiotique générale permettra, à elle seule, d'agir lorsque le foyer infectieux sera orbitaire, palpébral ou lacrymal. Mais pour réaliser une concentration antibiotique endoculaire convenable, en présence d'une infection intra-oculaire ou cornéenne, la voie générale devra être considérée comme insuffisante en tant que moyen d'attaque unique. Heureu-

sement, l'œil se prête aux application locales dont certaines ont une valeur considérable.

2° Administration par les voies locales

Ce mode d'administration revêt une grande importance en ophtalmologie. Il peut, selon les cas, être employé isolément ou associé à l'administration générale. Il utilise les *applications* et les *injections locales*.

1. — Applications locales

a) *Les Collyres*

L'instillation est la voie locale la plus simple et la plus classique. Elle est certainement capable de provoquer une concentration antibiotique valable au niveau de la conjonctive et des voies lacrymales. Par contre, ce mode d'application ne fait généralement pas pénétrer l'antibiotique à une concentration mesurable dans la cornée et dans l'intérieur de l'œil en l'absence d'une ulcération de la cornée. Mais si celle-ci est lésée, le principe actif des collyres la pénètre assez rapidement. On peut aussi obtenir alors, dans l'humeur aqueuse, un taux antibiotique appréciable quoique fugace, tandis que dans le vitré aucun taux n'est mesurable.

L'efficacité des collyres antibiotiques aqueux est brève et réduite car la plus grande partie du liquide instillé dans le sac conjonctival est éliminée par les voies lacrymales, tandis qu'une partie infime diffuse localement comme nous avons pu le vérifier en instillant une solution radioactive [27]. Il est probable que quelques minutes après l'instillation d'une ou deux gouttes d'un collyre antibiotique, aucune médication ne reste plus en solution dans le cul-de-sac conjonctival. Par contre, l'action des antibiotiques employés sous forme de collyres huileux paraît beaucoup plus durable. De même, les préparations utilisant comme excipient la méthyl-cellulose permettent d'espérer une prolongation de la persistance locale du principe actif. De telles préparations paraissent beaucoup moins dangeureuses que celles qui associent à l'antibiotique un anesthésique de surface ou des substances tensio-actives dont l'emploi répété risque de produire des lésions plus ou moins graves de la couche épithéliale de la cornée. En définitive, on ne saurait trop insister sur le fait évident, mais souvent oublié, que la façon la plus simple de maintenir à un taux efficace la

concentration antibiotique dans le cul-de-sac conjonctival réside dans la répétition fréquente des instillations. En début de traitement, si l'on veut agir efficacement contre une infection superficielle, il conviendra que l'intervalle de temps séparant chaque installation soit de l'ordre de quelques minutes.

Par ailleurs, outre les qualités indispensables d'isotonie aux larmes, de pH neutre et surtout de stérilité, par la suppression du système des compte-gouttes et l'emploi d'agents conservateurs, les collyres antibiotiques voient leur valeur thérapeutique essentiellement liée à leur titrage et à leur stabilité.

La concentration du collyre est souvent limitée par la solubilité des antibiotiques ou par les effets irritants des solutions trop concentrées. Du fait de l'une ou l'autre de ces raisons, le titrage des collyres dépasse rarement 1 p. 100. Mais une telle concentration est encore trop irritante dans le cas de certaines substances comme la polymyxine et la spiramycine.

Ensuite les antibiotiques en solution sont souvent instables. D'où la nécessité dans ces cas d'utiliser un flacon verseur renfermant l'antibiotique et une ampoule contenant le solvant, la préparation de la solution se faisant extemporanément. L'emploi de solvants tampons confère une plus grande stabilité à l'antibiotique. Celle-ci varie en outre avec la température. Il serait intéressant que tous les fabriquants indiquent sur le flacon la durée de validité limite de chaque collyre antibiotique, à 20° par exemple.

Lors d'infections extra-oculaires, les collyres seront administrés d'autant plus fréquemment et en concentrations d'autant plus fortes que l'infection est plus aiguë.

Puisque en pratique l'institution du traitement précède le résultat bactériologique, on doit attaquer l'infection en utilisant un titrage élevé et en renouvelant fréquemment les instillations dans les premières heures. Ensuite, le traitement ne doit être arrêté qu'après disparition des symptômes à moins de réaction allergique, en particulier secondaire à l'instillation de pénicilline, incident qui commande l'arrêt du traitement par l'antibiotique en cause.

Lors d'infections endoculaires, la prescription d'un collyre antibiotique n'est utile qu'en cas d'ulcération cornéenne. Mais la concentration endoculaire ainsi obtenue sera insuffisante quel que soit l'antibiotique prescrit comme dans le cas de l'administration générale.

b) *Les pommades*

Certains antibiotiques, comme le chloramphénicol, l'érythromycine, bien solubles dans les graisses bénéficient particulièrement de cette forme d'utilisation. Mais, le plus souvent, avec les pommades antibiotiques, plus que ces considérations de solubilité, on recherche une action plus prolongée qu'avec les collyres. Les pommades persistant plus longtemps localement pourront en effet être appliquées moins fréquemment et, en les conseillant le soir, elles continueront l'action des collyres et éviteront souvent l'inconvénient d'instillations nocturnes. Elles sont également particulièrement indiquées lors du renouvellement des pansements.

Comme les collyres, les pommades antibiotiques sont prescrites lors d'infections superficielles extra-oculaires, mais elles ne constituent qu'une thérapeutique d'appoint dans le cas d'infections intra-oculaires. Cependant, les antibiotiques lipo-solubles présenteraient une meilleure diffusion sous forme de pommade qu'en gouttes. De plus, certains excipients modernes dits pénétrants amélioreraient encore cette diffusion, mais ils sont moins bien tolérés que l'excipient classique associant la vaseline à la paraffine.

Après application oculaire, les pommades débordent sur le bord ciliaire et la face externe des paupières et elles seront donc préférées aux collyres aqueux pour le traitement des blépharites, car elles atteignent mieux les glandes infectées.

Derniers avantages sur les collyres, les pommades ophtalmiques sont beaucoup moins facilement souillées par le pyocyanique en particulier et ont des délais de conservation considérables.

Mais les pommades sont souvent moins bien supportées que les collyres. En particulier, les accidents allergiques secondaires à leur emploi paraissent plus fréquents. Un emploi durant plus de 7 jours devrait être évité selon Ridley [118].

Enfin, il est préférable pour des raisons esthétiques de ne pas les prescrire, pour la journée, comme traitement ambulatoire, ce qui risque de plus de gêner transitoirement la vision.

L'administration locale par pommades antibiotiques a donc sensiblement les mêmes limites que l'utilisation des collyres. Les inconvénients que présente ce mode d'utilisation sont souvent surpassés par les avantages, mais de

toute façon d'autres voies locales sont nécessaires pour agir sur les infections cornéennes et intra-oculaires.

c) *Les bains oculaires et l'ionophorèse*

Les bains oculaires avec des solutions antibiotiques, même s'ils étaient prolongés pendant des heures, ce qui est pratiquement impossible, ne sont pas plus efficaces que les instillations répétées toutes les deux minutes. Leur technique, bien que simple, est cependant moins pratique que celle des instillations. On comprend donc qu'ils ne soient guère conseillés.

L'ionophorèse, par l'application d'un courant continu, permet de renforcer l'action des bains oculaires de façon tellement considérable que Cantonnet [31] voyait en elle une méthode pleine d'avenir. Elle est en effet particulièrement adaptable à l'usage oculaire du fait de la petite surface à traiter et du fait que la plupart des antibiotiques s'ionisent en solution. On emploie un courant continu de 2 m. A pendant 5 minutes. Pour presque tous les antibiotiques c'est l'anode qui sera appliquée sur l'œil, le principe actif siégeant dans le cation. Pour la pénicilline cependant, l'application de la cathode est préférable. Il est bon d'effectuer un lavage des culs-de-sac pour éliminer l'anesthésique avant la mise en place de la solution active.

Dès leur avènement, les antibiotiques ont pris la première place des substances dont l'utilisation par ionophorèse est conseillée par les partisans de cette méthode en ophtalmologie.

Witzel [140] a particulièrement bien étudié la pénétration oculaire de douze antibiotiques par cette voie et il a comparé cette méthode avec les autres modes d'administration. Il conclut que des résultats identiques peuvent être obtenus quand l'électrode oculaire est entourée d'un coton et simplement placée au contact de la solution mise en place entre les paupières mi-closes, ou lorsque l'électrode est branchée sur un bain contenu dans une œillère en matière plastique. Cet auteur obtient les plus hauts niveaux de pénétration avec la streptomycine et la néomycine. Des taux appréciables sont également obtenus avec la pénicilline et l'érythromycine. Mais l'ionophorèse est sans valeur pour l'application du chloramphénicol et des tétracyclines qui ne s'ionisent pas en solution.

Indiscutablement, l'ionophorèse améliore le passage des antibiotiques dans la cornée et dans l'humeur aqueuse, mais elle est très critiquable.

En effet, une application même brève provoque généralement quelques lésions épithéliales de la cornée et une légère opacification transitoire.

L'ionophorèse n'est donc pas inoffensive et, bien que valable, n'est guère utilisée. De plus, elle demande un appareillage spécial et, en dépit de l'anesthésie locale, elle cause quelques malaises au malade lors de la fermeture et de l'ouverture du circuit. Enfin, il semble que l'application de l'anode sur l'œil, qui est généralement la méthode la plus efficace, tende à produire beaucoup plus de dommages cornéens que l'application du pôle négatif. C'est pourquoi il est permis de penser que l'ionophorèse agira d'autant mieux qu'elle provoquera des lésions plus importantes de l'épithélium cornéen. Son intérêt nous paraît donc très limité.

d) *Les lavages*

Les lavages avec des solutions antibiotiques dont le jet est dirigé sous une légère pression sur la conjonctive et non sur la cornée ont un intérêt réduit et ne sont pas sans danger du fait du risque toujours à craindre de réaction locale à l'antibiotique. Effectués une seule fois, ils ont un effet de nettoyage mais ne permettent guère à l'antibiotique d'agir et leur répétition est difficilement acceptable en pratique. Seule, l'association de tampons imbibés pourrait maintenir la concentration d'antibiotiques dans le cul-de-sac conjonctival.

Pour les lavages des voies lacrymales, on peut utiliser des solutions plus concentrées que les collyres habituels en se servant des nécessaires pour injections intra-musculaires et pénicilline, de kanamycine ou de colistine ou du nécessaire pour usage local de néomycine. Quant au chloramphénicol peu soluble, on ne peut employer que la solution pour instillation. En répétant ces lavages chaque jour, on est autorisé à espérer la désinfection d'un sac lacrymal. Vergez [135] propose d'effectuer de préférence un « plombage » des voies lacrymales avec une pommade antibiotique.

e) *Les aérosols*

Nécessitant un appareillage complexe et exigeant de multiples applications pour être efficaces, les aérosols d'antibiotiques ont peu de partisans en ophtalmologie.

f) *L'application de poudre*

Cette méthode est douloureuse et dangereuse pour la cornée.

2. — Les injections locales

a) *Les injections sous-conjonctivales*

Les médicaments introduits par voie sous-conjonctivale passent dans les milieux et les membranes de l'œil (Bonnet [18]). Ces injections représentent le moyen d'introduction le plus simple et le plus efficace pour obtenir en un minimum de temps une bonne concentration endoculaire valable en antibiotique.

Par diffusion locale d'antibiotiques *solubles,* elles provoquent un taux particulièrement élevé et durable dans la cornée, l'humeur aqueuse, l'iris et, à un degré moindre, dans le vitré. Certes, une grande partie du liquide injecté fuit rapidement hors du lieu de l'injection par l'intermédiaire du courant sanguin, mais une fraction de l'antibiotique diffuse à partir du limbe, d'une part vers la cornée et vers l'iris, d'autre part dans l'humeur aqueuse et de là, faiblement, dans le vitré.

La majorité des auteurs semblent penser que la voie de pénétration est le courant sanguin et que c'est en définitive la barrière hémato-oculaire qui contrôle la pénétration des antibiotiques injectés par cette méthode. Cela nous paraît inexact car nous avons pu constater que l'injection sous-conjonctivale effectuée juste après la mort entraîne un passage très important dans les humeurs oculaires. La circulation étant arrêtée, le liquide situé dans les espaces sous-conjonctivaux diffuse donc quand même dans l'œil. Il diffuse même mieux que sur le vivant, probablement du fait qu'il ne fuit plus dans la circulation générale. Sugar [133] pense que les lymphatiques conjonctivaux jouent un rôle capital dans la rapidité du passage des substances injectées sous la conjonctive vers la cornée et vers l'humeur aqueuse, Mais cela ne se comprendrait que par le mécanisme d'une circulation lymphatique rétrograde; les volumineuses connexions qui existent entre les lymphatiques conjonctivaux et le système de drainage de l'humeur aqueuse expliquent peut-être le phénomène mais il faudrait encore admettre un transport dans le sens opposé à la direction normale d'écoulement de l'humeur aqueuse.

D'innombrables travaux ont été faits sur les voies d'écoulement de l'humeur aqueuse, mais la littérature est pauvre en descriptions des voies de passage des substances vers la chambre antérieure depuis les espaces sous-conjonctivaux. En attendant une description valable, on pourrait

peut-être admettre avec Ascher [8] que les produits solubles diffusent par des voies submicroscopiques.

Cette diffusion est probablement passive et nous avons remarqué qu'en exerçant une pression légère sur la bulle qui succède à l'injection, de façon à refouler ce chémosis artificiel vers le limbe, les taux observés dans les milieux oculaires sont généralement accrus.

Outre ce détail, quelques points particuliers méritent d'être signalés au sujet de la technique des injections sous-conjonctivales :

— Une bonne anesthésie par instillation préalable d'un collyre anesthésique est nécessaire.

La dilution dans la xylocaïne à 1 ou 2 p. 100 éventuellement adrénalinée nous paraît généralement préférable à l'adjonction d'adrénaline à 1 p. 1 000 ou de hyaluronidase. L'injection préalable de l'anesthésique pur est intéressante chez les sujets pusillanimes.

— Le lieu optimum paraît être situé sur le méridien de 6 heures à quelques millimètres du limbe. Si l'antibiotique utilisé est très bien toléré, l'injection peut être faite en deux points sur les méridiens de 6 heures et de midi.

— Contrairement à la technique classique, Atkinson [9] conseille de percer la conjonctive d'un coup sec, le biseau de l'aiguille tourné non vers l'opérateur mais vers le globe, afin d'éviter les hémorragies. Celles-ci se voient surtout, en fait, lorsque l'aiguille est déplacée secondairement ou lorsque le sujet bouge. Quoi qu'il en soit, ces hémorragies sous-conjonctivales sont rares et ne contre-indiquent pas forcément des injections successives.

— La quantité de liquide injectée peut atteindre facilement 2 ml.

— La tolérance locale à de telles injections est souvent mauvaise. Mises à part d'éventuelles réactions allergiques, cette tolérance est fonction de la tonicité du liquide injecté et de l'antibiotique employé.

Pour exploiter au mieux les possibilités thérapeutiques des injections sous-conjonctivales, en cas d'infection cornéenne ou endoculaire limitée au segment antérieur, la tolérance et le degré de pénétration de chaque antibiotique doivent être bien connus. Nous avons réservé une place importante à ces questions dans la seconde partie de cet ouvrage.

b) *Les injections rétro-bulbaires*

Théoriquement préconisées dans les infections endoculaires siégeant dans le segment postérieur, ces injections provoquent en fait des taux antibiotiques peu élevés dans les milieux oculaires. Elles sont par contre intéressantes en cas d'infection orbitaire.

c) *Les injections latéro-bulbaires avec scarifications sclérales*

L'injection de pénicilline dans du « Subtosan » en regard de scarifications atteignant le plan choroïdien sans le léser, est une technique décrite puis modifiée par Miller [99]. Cet auteur conseille aussi le dépôt d'antibiotique en poudre avec un fragment de spongel résorbable imbibé d'une solution du même antibiotique. Cette méthode ayant pour but de réaliser un compromis entre l'injection rétro-bulbaire et l'intravitréenne serait indiquée dans les infections endoculaires du siège postérieur. Dans le cas d'un foyer isolé, de choriorétinite, par exemple, Miller propose de pratiquer les scarifications en regard du foyer.

d) *Les injections intracamériennes*

Selon de Lavergne et Cordier [43] ces injections sont la voie idéale mais elles ne sont pas sans danger et doivent être réservées aux infections endoculaires graves, rebelles aux autres moyens thérapeutiques. La concentration antibiotique est immédiatement très élevée dans la chambre antérieure d'où l'antibiotique diffuse alors de façon intéressante vers le segment postérieur du globe. Elles constituent donc le traitement de base des infections vitréennes car par la voie sous-conjonctivale les antibiotiques atteignent mal le segment postérieur. La clinique nous apprend en effet que les infections vitréennes de l'œil humain exigent des concentrations beaucoup plus élevées relativement que celles qui suffisent dans les expériences sur l'animal.

La technique a été parfaitement codifiée par Amsler [4]. Nous faisons systématiquement une injection rétro-bulbaire anesthésique préalable.

Le lavage de la chambre antérieure par une solution antibiotique est une variante de cette méthode, indiquée lors de plaies du segment antérieur ou lors d'évacuation d'un hypopyon.

e) *Les injections intra-vitréennes*

Ultime recours dans des cas absolument désespérés. Ces injections sont exceptionnellement utilisées car elles provoquent des lésions rétiniennes et vitréennes irréversibles.

Schématiquement la voie générale est indiquée dans les infections orbitaires et palpébrales, tandis qu'on utilisera surtout les collyres et les pommades pour le traitement des infections externes. Dans les localisations infectieuses cornéennes ou endoculaires on doit avoir recours généralement à l'association de la voie générale, des applications et des injections locales, le plus souvent sous-conjonctivales.

CHAPITRE II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Le problème de la pénétration des antibiotiques dans l'œil après administration générale et la question de la tolérance et de la diffusion oculaires après emploi par les diverses voies locales seront traités dans ce chapitre.

Pour chaque antibiotique nous envisagerons successivement :

I. Des généralités relatives aux *caractères physico-chimiques* et *bactériologiques* et à la *pharmacologie générale.*

II. *La pharmacologie oculaire* dans le cadre de ces deux modalités :

1° *Administration générale*

Nous rapporterons les résultats des dosages que nous avons effectués dans le sang, l'humeur aqueuse et le vitré de l'œil du lapin et nous les confronterons avec les constatations rapportées par de nombreux auteurs.

Quelques dosages effectués sur l'œil humain permettront de juger dans quelle mesure les données de l'expérimentation animale peuvent être transposées dans le domaine de la thérapeutique humaine.

2° *Administration locale*

Nous exposerons nos résultats relatifs aux essais de tolérance et à la pénétration dans l'humeur aqueuse de l'œil du lapin après introduction locale de l'antibiotique. Nous comparerons ces résultats avec ceux que nous-mêmes et d'autres expérimentateurs avons constaté sur l'œil humain.

III. *Les modes d'administration et la posologie en ophtalmologie.*

Les dosages des antibiotiques dans les humeurs étudiées emploient la technique de diffusion en gélose sur boîte de Pétri en utilisant les perles de porcelaine isolante « fine-spine-bead », taille n° 3 [86].

Ces dosages sur les liquides oculaires ont pour but d'établir si un antibiotique parvient au niveau de l'œil à un taux efficace en thérapeutique. Les concentrations réalisées dans l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée peuvent en effet être considérées comme le reflet des concentrations antibiotiques dans les tissus voisins qui sont le siège habituel des germes à atteindre. Bien que ces expériences soient effectuées en règle sur le même animal, le lapin, les résultats sont souvent difficilement comparables d'un auteur à l'autre, car les quantités détectées sont évaluées soit en unités, soit en mcg, soit simplement sous forme de signes allant de 0 à ++++, tandis que les techniques de dosages utilisées diffèrent souvent pour un même antibiotique.

Les déterminations effectuées sur l'œil humain sont également sujettes à critiques. Il s'agit en règle d'yeux anormaux. En ce qui nous concerne, nous avons pratiqué presque tous les prélèvements d'humeur aqueuse sur des yeux atteints de cataracte sénile. Or selon Becker [12], il existe une diminution avec l'âge de la sécrétion de l'humeur aqueuse de l'ordre de 33 à 75 %. Linner [88] a démontré en outre qu'à âge égal (69 ans), l'écoulement de l'humeur aqueuse de l'œil à cristallin transparent est de l'ordre de 0,11 ml en 15 minutes et s'abaisse à 0,08 ml pour l'œil atteint de cataracte. On peut donc penser que la sécrétion d'humeur aqueuse est très diminuée dans les yeux sur lesquels nous avons effectué nos prélèvements, ce qui introduit à coup sûr une erreur dans les mesures.

En raison des difficultés des dosages et des causes d'erreur qui interviennent dans le prélèvement, il faudra donc être prudent dans l'interprétation des chiffres et tout particulièrement dans leur comparaison avec ceux rapportés par d'autres auteurs.

A. — LES PENICILLINES

I. — GENERALITES

Les pénicillines forment actuellement le groupe antibiotique le plus important.

La première pénicilline fut découverte en 1929 par Fleming qui sut constater qu'une culture de staphylocoques était inhibée dans une zone accidentellement souillée par un champignon, *Penicillium notatum*. En 1939, Florey et Chain [53] isolèrent cette substance à partir des milieux de culture de cette moisissure. Ils séparèrent rapidement plusieurs pénicillines désignées par les lettres G, X et K. Ce fut la *pénicilline G* ou *benzyl-pénicilline* qu'ils retinrent pour son action antibiotique intéressante.

En adjoignant au milieu de fermentation un dérivé de l'acide phényl-acétique, il fut possible d'obtenir la *pénicilline V* ou *phénoxy-méthyl-pénicilline* résistante à l'action des acides et donc utilisable par voie orale.

Le 24 janvier 1959, Batchelor [11] annonça l'isolement du noyau chimique de toutes les pénicillines, l'acide amino-6-pénicillanique, ouvrant ainsi la voie à la production des *pénicillines synthétiques*. Ce terme est appliqué à toutes les pénicillines produites à partir de cet acide qui, lui-même, est encore obtenu par le processus de fermentation.

On doit individualiser actuellement :

1° Les pénicillines classiques

1) *La pénicilline G* (1), pénicilline officinale, est utilisée en pratiquée sous forme de benzyl-pénicillinate de sodium ou de potassium. Sur le noyau de l'acide 6 amino-pénicillanique est naturellement greffé le radical R = $CO—CH_2—C_6H_5$.

Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche titrant 1 667 Unités au mg. Elle est très soluble dans l'eau, mais les solutions sont instables à la chaleur et ne peuvent être conservées longtemps à la température ordinaire.

2) *La pénicilline V* (2) présente sur le noyau de l'acide 6 amino-pénicillanique le radical R = $CO—CH_2—O—C_6H_5$. Ses caractéristiques principales sont sa stabilité dans les solutions acides et sa bonne solubilité dans le milieu alcalin duodénal. Sont poids moléculaire est égal à 372 et elle titre 1 696 Unités par mg.

---

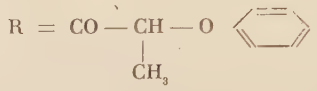
(1) « Spécilline ».

(2) « Oracilline ».

2° Les nouvelles pénicillines

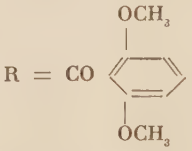
Parmi des centaines de substances produites par fixation sur l'acide amino-6-pénicillanique, de certaines fonctions organiques, deux préparations seulement sont actuellement utilisables en France :

1) *La phénéthicilline* (1) ou phénoxy-éthyl-pénicilline résulte de la combinaison d'un radical



l'acide phénoxy-propionique, avec l'acide amino-6-pénicillanique. Stable en milieu acide, elle est administrable par voie orale.

2) *La méthicilline* (2) ou 2,6 diméthoxy--benzamido-pénicillinate de sodium possède un radical :



L'intérêt de la pénicilline vient de son spectre électif sur la plupart des cocci pathogènes, de son action bactéricide et de son absence de toxicité, même à très fortes doses.

Mais depuis le début de son emploi, le pourcentage de souches de staphylocoques devenues résistantes à la pénicilline n'a cessé de croître. D'où le souci majeur, lorsqu'on a cherché à isoler de nouveaux antibiotiques, de découvrir des substances actives sur tous les staphylocoques. Or, les antibiotiques qui étaient assez peu toxiques pour être utilisés voyaient un nombre de plus en plus important de staphylocoques résister à leur action. Le mécanisme de cette résistance est bien connu en ce qui concerne la pénicilline : elle est inactivée par un enzyme spécifique, la pénicillinase. On comprend donc que l'intérêt de la pénicilline vienne de connaître une extraordinaire extension avec l'isolement d'une nouvelle pénicilline, la méthicilline, douée d'une activité bactéricide contre toutes les souches de staphylocoques, notamment contre celles qui produisent de la pénicillinase.

II. — BACTERIOLOGIE

La pénicilline est active sur les cocci gram-positifs et la plupart des anaérobies. La méthicilline a, par rapport aux pénicillines classiques, l'avantage d'être active sur les staphylocoques pénicillino-résistants.

La pénicilline peut être associée aux autres antibiotiques. L'association pénicilline-streptomycine possède une action synergique sur le streptocoque.

---

(1) « Synthécilline ».

(2) « Flabelline », « Pénistaph ».

III. — PHARMACOLOGIE GENERALE

1° Les pénicillines classiques

1) *La pénicilline G*, nommée communément pénicilline, est un antibiotique injectable. Elle est, en effet très peu active par voie orale car l'acidité gastrique détruit 80 p. 100 du produit. Après injection intra-musculaire, la pénicillinémie, après avoir atteint un maximum, diminue rapidement car l'élimination urinaire est extrêmement rapide. Si l'on veut maintenir en permanence une pénicillinémie efficace, il faut répéter les injections toutes les 3, 4 ou 6 heures suivant les doses ou recourir aux *pénicillines-retard* = la *pénicilline G procaïne* qui, associée à la pénicilline G ordinaire, constitue la bipénicilline; la *benzathine-pénicilline* (1); la *phényracilline* (2); la *bénéthamine-pénicilline* (3) et la *pénéthacilline* (4).

Après injection intra-veineuse, la flèche de pénicillinémie est atteinte d'emblée, mais la diminution est encore plus accélérée; pour maintenir en permanence une concentration sanguine très élevée, on peut utiliser les perfusions veineuses continues.

Dans le milieu sanguin, la pénicilline est liée partiellement à l'albumine sérique, ce qui limite sa diffusibilité. Son passage à travers les membranes naturelles (méninges, plèvre...) se fait mal si celles-ci sont intactes, mais il augmente avec leur degré d'inflammation.

2) *La pénicilline V*, administrable par voie orale, produit des taux sanguins équivalents à ceux que permet d'obtenir la même dose de benzyl-pénicillinate de potassium administrée en injection intra-musculaire. Pour maintenir la pénicillinémie, les prises de pénicilline V doivent être répétées toutes les 4 heures.

2° Les nouvelles pénicillines

1) *La phénéthicilline* est très bien absorbée après administration par voie orale. Les concentrations sanguines réalisées seraient un peu plus élevées que celles observées avec les mêmes doses de pénicilline V. Les concentrations actives *in vitro* étant comparables, son efficacité clinique doit donc être théoriquement supérieure à dose égale, à celle de la pénicilline V.

2) *La méthicilline*, instable en milieu acide est administrée par la voie parentérale. La pénicillinémie atteint son maximum 1/2 heure après l'injection intra-musculaire mais décroît rapidement dès la troisième heure du fait de la rapide élimination urinaire, ce qui nécessite la répétition fréquente des injections. Des perfusions veineuses continues permettent d'obtenir des taux sanguins considérables.

3° Tolérance. Toxicité

Les pénicillines sont atoxiques et généralement très bien tolérées par l'organisme, même à des doses considérables; mais l'emploi de plus en plus répandu de ces antibiotiques si actifs a eu pour conséquence la sensibilisation spécifique de nombreux sujets : actuellement

---

(1) « Extencilline ».
(2) « Alfadryl ».
(3) « Biclinocilline ».
(4) « Bronchocilline ».

2 à 10 p. 100 des individus, selon les statistiques, sont intolérants à la pénicilline. Le plus souvent, ce sont de simples incidents à type d'urticaire, d'œdème angio-neurotique, de manifestations cutanées prurigineuses diverses. Rarement apparaissent des réactions allergiques graves, exceptionnellement mortelles. Cette allergie à la pénicilline peut être apparemment primitive, mais surtout secondaire à une pénicillinothérapie antérieure. Même le simple usage local de la pénicilline en solution ou pommade risque de sensibiliser l'organisme et d'empêcher ultérieurement un traitement par la pénicilline pour une infection grave.

L'usage local de la pénicilline est, de plus, responsable de fréquentes réactions d'intolérance locales.

Il importe donc de s'abstenir de recourir à cet antibiotique, même par la voie locale, chez les malades pour lesquels on a la notion d'un accident d'intolérance à la pénicilline.

En pratique, la pénicilline paraît devoir être administrée essentiellement par la voie parentérale.

Chez les sujets porteurs d'une lésion rénale, l'usage de la pénicilline n'est nullement contre-indiqué. En cas d'atteinte importante, les doses pourront cependant être réduites puisque l'élimination est freinée.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

Les publications anciennes qui ont fait suite aux premiers essais de Florey et Florey [54] en 1943 sont critiquables sur deux plans. Tout d'abord les faibles quantités de pénicilline dont disposaient les expérimentateurs ne permettaient pas d'atteindre une posologie considérée actuellement comme nécessaire, et l'on estimait que la pénicilline administrée par la voie générale ne pouvait pénétrer dans l'œil. De plus, jusqu'en 1946 les pénicillines utilisées contenaient quelque 80 p. 100 d'impuretés particulièrement irritantes. On comprend donc que les nombreux travaux initiaux sur la pénétration intraoculaire et la tolérance locale de la pénicilline aient donné des résultats qui furent révisés par la suite.

Envisageons la pénétration de la pénicilline dans l'œil suivant les différentes voies d'administration.

1° Administration par la voie générale

1) *Injections intramusculaires de pénicilline G*

L'injection de 40 000 et de 80 000 U à des lapins de 2 kg en moyenne nous a permis de doser ces concentrations dans le sérum, dans l'humeur aqueuse et dans l'humeur vitrée (Tableau 6).

Ainsi, comme l'affirment Sorsby et Ungar [128], la concentration de pénicilline dans l'humeur aqueuse et sa durée de persistance à ce niveau varient directement avec la dose injectée.

Nos quelques résultats nous permettent de constater que le rapport des concentrations dans l'humeur aqueuse et dans le sang est assez irrégulier. Il varie de 10 à 66 % chez le lapin.

Après injection de 1 000 000 U, nous avons dosé dans l'humeur aqueuse de l'œil humain, 1 heure après l'injection, 0,22 et 0,54 mcg/ml (0,35 U et 0,86 U/ml) les taux sanguins correspondants étant de 7,3 et 9,5 mcg/ml (11,70 et 15,2 U/ml).

Après injection de 2 000 000 U, on retrouve 1 heure après, dans l'humeur aqueuse, 0,30 et 1 mcg/ml (0,48 U et 1,6 U/ml) les taux sanguins correspondants étant de 10 et 15,5 mcg/ml (16 U et 24,8 U/ml).

Tableau 6. — Concentrations dans le sérum, l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.) après injection intramusculaire de pénicilline G, chez le lapin

Dose injectée Pénicilline G	Temps en h. après l'inj.	Sérum en mcg/ml et (U/ml)	H.A. en mcg/ml et (U/ml)	H.V. en mcg/ml et (U/ml)
40 000 U	1	2 (3,2)	0,20 (0,32)	$<$ 0,01 ($<$ 0,016)
	2	0,7 (1,12)	0,21 (0,33)	$<$ 0,01 ($<$ 0,016)
80 000 U	1	5,2 (8,3)	2,5 (4)	$<$ 0,01 ($<$ 0,016)
	2	3 (4,8)	2 (3,2)	$<$ 0,01 ($<$ 0,016)

Comme chez l'animal, le taux de pénicilline dans l'humeur aqueuse de l'homme semble donc proportionnel à la dose administrée par la voie générale, mais ces taux, dans l'humeur aqueuse, ne semblent être que de l'ordre de 2 à 3 p. 100 des taux sanguins, d'après les résultats de ces expériences dans lesquelles nous avons effectué une administration unique. Par contre, selon Davson [41], le rapport de distribution pour un taux sanguin constant est égal à 15 p. 100.

2) *Injections intramusculaires de méthicilline* [26]

Nous avons effectué sur le lapin des prélèvements de sang, d'humeur aqueuse et de vitré après injection de 25 ou 50 mg de diméthoxy-benzamido-pénicilline et avons obtenu les résultats suivants (Tableau 7).

Chez le lapin, le rapport humeur aqueuse/sang de la méthicilline est donc en moyenne de 10 p. 100, d'après nos résultats.

Chez l'homme, 1 heure après l'injection de 0,50 g de produit, la concentration antibiotique dans l'humeur aqueuse est inférieure ou égale à 0,15 mcg/ml, le taux sérique étant de 7,3 mcg/ml.

Chez un autre sujet présentant un début d'iridocyclite, nous avons trouvé, 1 h 30 après une injection identique, 0,73 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, le taux sérique étant de 4,50 mcg/ml.

Une heure après une injection intra-musculaire de 1 g de produit, on a retrouvé : dans l'humeur aqueuse 0,30 mcg/ml et dans le sérum 16 mcg/ml.

Sur l'œil humain non enflammé, la concentration de méthicilline dans l'humeur aqueuse semble de l'ordre de 2 p. 100 des taux sanguins, autant que l'on puisse en juger d'après le petit nombre de nos résultats. Mais, si l'œil est enflammé, le rapport augmente considérablement et atteint 16,2 p. 100.

Tableau 7. — Concentrations de méthicilline dans le sérum, l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.) après injection intramusculaire chez le lapin

Dose injectée méthicilline	Temps en h. après l'inj.	Sérum en mcg/ml	H. A. en mcg/ml	H. V. en mcg/ml
25 mg (40 000 U)	1	2,3	0,35	< 0,15
50 mg (80 000 U)	1	4,25	1	< 0,15
	2	4,50	1,3	< 0,15

Donc, dans le cas de l'administration générale, les pénicillines franchissent difficilement la barrière hémato-oculaire. Les concentrations retrouvées par différents auteurs dans l'humeur aqueuse, après injection de 1 000 000 U (0,8 g) attestent cependant un passage intéressant de pénicilline dans l'humeur aqueuse de l'œil, même non enflammé. Mais dans le vitré les taux sont pratiquement nuls. En effet, le rapport éther/eau, sur lequel insite Langham [73] est très faible dans le cas des pénicillines. Les concentrations obtenues dans l'humeur aqueuse de l'œil normal, après une dose moyenne de 1 000 000 U de pénicilline réparties dans la journée, seraient donc probablement insuffisantes pour entretenir une concentration intéressante dans l'humeur aqueuse.

Mais on sait qu'en cas d'inflammation oculaire, la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse est très augmentée. Hummelt [71] a pû le vérifier avec les pénicillines marquées. Et comme il n'a pas été démontré expérimentalement que la barrière hémato-aqueuse est capricieuse et susceptible de bloquer toute pénétration à certains mo-

ments, nous préférons penser, avec SAUBERMANN [119], que la pénicilline traverse la barrière hémato-aqueuse de l'œil enflammé deux ou trois fois mieux que celle de l'œil normal, du moins tant que l'infection endoculaire n'a pas entraîné de trop graves lésions.

2° ADMINISTRATION PAR LA VOIE LOCALE

1) *Collyres et bains oculaires*

Les solutions utilisées, dosées à 10 000 U/ml, ne provoquent aucune sensation désagréable.

L'instillation d'une goutte d'un collyre à 10 000 U/ml sur l'œil du lapin toutes les dix minutes semble avoir provoqué une légère diffusion de pénicilline à travers la cornée : nous avons constaté dans l'humeur aqueuse un taux de 0,02 mcg/ml (0,032 U) et dans le vitré un taux inférieur à 0,02 mcg/ml, c'est-à-dire pratiquement nul. Les dosages effectués après instillation d'une goutte toutes les trente minutes pendant trois heures ont donné des résultats peu différents : dans l'humeur aqueuse on décèle 0,025 mcg/ml (0,04 U) et dans le vitré les taux sont toujours inférieurs à 0,02 mcg/ml.

Nos résultats sont identiques à ceux de SORSBY et UNGAR [128] qui affirment que l'instillation d'une solution de pénicilline dans le cul-de-sac conjonctival ne permet pas d'obtenir des concentrations intraoculaires efficaces et que des instillations répétées ou des bains oculaires ne provoquent pas une concentration intraoculaire élevée.

Après un bain cornéen de 5 minutes avec une solution de pénicilline G dosée à 50 000 U/ml, WITZEL [140] a constaté dans l'humeur aqueuse du lapin jusqu'à 2,5 U/ml, la pénétration dans le vitré étant nulle ou minime. De même, selon Von SALLMANN [137] la pénétration dans l'humeur vitrée est très contestable.

Chez l'homme, SAUBERMANN [119] a pu montrer que l'instillation de deux gouttes par minute d'un collyre à 1 000 U/ml pendant deux heures engendre une concentration de 0,125 U/ml dans l'humeur aqueuse. Dans l'humeur vitrée, les taux sont nuls. Par contre, lorsque cet auteur utilise une solution de pénicilline à 200 000 U/ml à raison de deux gouttes toutes les cinq minutes pendant deux heures, il trouve : dans le vitré antérieur 0,152 U/ml et dans le vitré postérieur 0,038 U/ml.

Un bain oculaire avec une solution à 10 000 U/ml pendant trente minutes a entraîné dans l'humeur aqueuse une concentration de 2,8 U/ml dans le cas d'une cornée normale. Par contre, si la cornée est altérée, la pénétration dans l'humeur aqueuse serait considérable, variable selon les cas entre 4,3 et 167 U/ml. Mais la pénétration dans l'humeur vitrée reste faible.

Ainsi, de nos expériences et des travaux de nombreux auteurs, il ressort que la diffusion de la pénicilline en solution aqueuse à travers la cornée normale est faible. Elle semble en rapport avec la concentration de la solution et le rythme des instillations. La pénétration est également faible avec les bains oculaires. Dans le cas d'une altération de la cornée, la pénétration est meilleure, mais comme l'affirme Von Sallmann [107] la pénétration dans l'humeur vitrée est toujours contestable.

Si l'administration de la pénicilline en collyre ou en bain oculaire confère une concentration thérapeutique valable au niveau de la conjonctive et des couches antérieures de la cornée, cette application n'engendre donc que des taux intraoculaires très faibles en l'absence de lésions cornéennes.

2) *Pommades*

Des concentrations élevées sont bien supportées par l'œil, mais ces pommades à la pénicilline, plus encore que les collyres, provoquent souvent des réactions allergiques à type d'eczéma. L'arrêt du traitement, l'application d'huile d'amandes douces sur la réaction cutanée, l'administration d'antihistaminiques, auront rapidement raison de ces incidents locaux.

Nous avons effectué chez le lapin des prélèvements de l'humeur aqueuse et du vitré trente minutes, une heure et trois heures après l'application de la valeur d'un pois de pommade à 5 000 U/g dans le cul-de-sac conjonctival. Dans tous les cas, la concentration antibiotique s'est révélée nulle.

Sorsby et Ungar [128] utilisent des pommades à 50 000 et 100 000 U/g. Une heure après l'application sur l'œil du lapin d'une pommade à 50 000 U/g ils trouvent :

dans l'humeur aqueuse, 2,5 U/ml et dans l'humeur vitrée, 1 U/ml. Ils ne signalent pas de phénomènes irritatifs consécutifs à l'application de ces pommades, pourtant très concentrées.

Reiser et Vorlaender [116] préconisent l'adjonction, à la pommade dosée à 4 000 U/g, de « Priscol » ou de substances mouillantes qui quintupleraient la pénétration intraoculaire de la pénicilline. Un prélèvement effectué une heure après application d'une telle pommade sur une cornée normale montrerait une concentration intéressante dans l'humeur aqueuse, égale à 4,5 U/ml. Mais Von Sallman et Meyer [137] contestent une telle diffusion à la suite de l'application de ces pommades.

C'est surtout dans le cas d'une cornée préalablement scarifiée que la pénétration est très augmentée : avec une pommade à 50 000 U/g ces auteurs obtiennent alors un taux de 8 U/ml de pénicilline dans l'humeur aqueuse.

Avec une pommade à seulement 2 500 U/g, Weekers [138] indique une diffusion intéressante de la pénicilline. La concentration obtenue est, en effet, de 0,42 U/ml dans l'humeur aqueuse.

Mais selon Saubermann [119] l'application unique ou répétée de pommade à 1 000 U/g n'entraîne aucun passage de pénicilline dans l'humeur aqueuse ni dans le vitré, même après lésion de la cornée.

L'application de pommade ne semble donc pas entraîner une diffusion importante de pénicilline dans les milieux oculaires.

3) *Ionophorèse*

Selon Saubermann, l'ionophorèse permet d'obtenir des concentrations élevées de pénicilline dans l'humeur aqueuse de l'œil du lapin. Grâce à cette technique, réalisée avec un courant de 2 m-A durant 5 minutes et une solution

à 200 000 U/ml cet auteur a trouvé les concentrations suivantes :

15 minutes après	dans l'humeur aqueuse ..	56,5	U/ml
	dans l'humeur vitrée	0,102	U/ml
30 minutes après	dans l'humeur aqueuse ..	9	U/ml
	dans l'humeur vitrée	0,31	U/ml
1 h 25 après	dans l'humeur aqueuse	2,71	U/ml
	dans l'humeur vitrée	0,77	U/ml

Il ressort de ces expériences que la pénicilline semble disparaître rapidement de la chambre antérieure après l'ionophorèse et que les concentrations trouvées dans l'humeur vitrée sont très faibles par rapport à celles constatées dans l'humeur aqueuse.

Witzel [140] a comparé la pénétration de la pénicilline dans l'humeur aqueuse selon que l'on applique l'anode ou la cathode sur un bain cornéen dosé à 50 000 U/ml pendant 5 minutes sous une intensité de 2 m-A. Avec la cathode au pôle oculaire, il trouve 20 U/ml dans l'humeur aqueuse 2 heures après l'application. Avec l'anode, 2,5 U/ml de pénicilline seulement se retrouvent dans l'humeur aqueuse.

L'ionophorèse avec cathode oculaire favorise donc au maximum la diffusion de la pénicilline d'un bain oculaire vers l'humeur aqueuse, mais l'humeur vitrée reste peu atteinte.

4) *Injections sous-conjonctivales*

a) *de pénicilline G*

— *Solution aqueuse de benzyl-pénicilline*

Lorsqu'on respecte l'isotonie en utilisant comme solvant un soluté isotonique jusqu'à 50 000 U/ml et de l'eau distillée de 50 000 à 150 000 U/ml, le chémosis, secondaire à ces injections, ne persiste pas.

Des prélèvements d'humeur aqueuse et de vitré effectués sur l'œil du lapin après des injections sous-conjonctivales de doses

variant de 10 000 à 160 000 U de pénicilline G nous ont donné les résultats suivants (Tableau 8).

Tableau 8. — Concentrations de pénicilline G dans l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.) de l'œil du lapin après injections sous-conjonctivales

Dose	Temps en heures entre l'injection et le prélèvement	Taux dans l'H.A. en mcg/ml et en (U/ml)	Taux dans l'H. V. en mcg/ml et en (U/ml)
10 000 U	1/2	10 (16) 2 (3,2)	0,3 (0,48) 0,08 (0,128)
	1	0,9 (1,44) 0,8 (1,28)	
20 000 U	1/4	10 (16)	< 0,01 (< 0,016)
	1/4	9,6 (15,36)	< 0,01 (< 0,016)
	1	2,8 (4,48)	< 0,01 (< 0,016)
	1	2,7 (4,32)	0,08 (0,128)
	1	2,3 (3,68)	0,08 (0,128)
	3	1,6 (2,56)	< 0,01 (< 0,016)
	6	0,3 (0,48)	< 0,01 (< 0,016)
50 000 U	1	6,8 (10,8)	⩽ 0,01 (⩽ 0,016)
80 000 U	1	10 (16)	0,06 (0,096)
	1	5,6 (8,9)	0,05 (0,08)
	1	21 (33,6)	0,33 (0,52)
160 000 U	1	60 (96)	0,05 (0,080)
	1	50 (80)	0,02 (0,032)
	1	68 (109)	0,18 (0,29)

Dans toutes ces expériences le solvant que nous avons utilisé était de l'eau bidistillée. Quelques dosages comparatifs effectués une heure après l'injection de 80 000 U dissoutes dans 0,2 ml de xylocaïne à 2 p. 100 montrent dans l'humeur aqueuse 50 mcg/ml (80 U) et 68 mcg/ml (108,8 U); dans le vitré 0,14 mcg/ml (0,22 U) et 0,18 mcg/ml (0,28 U).

Expérimentant également sur l'œil du lapin, Sorsby et Ungar [128] ont obtenu, 2 heures après une injection sous-conjonctivale de 50 000 U, dans l'humeur aqueuse 8 U/ml et dans le vitré 0,06 U/ml, ces taux s'annulant vers la 4e heure. En augmentant la dose jusqu'à 1 000 000 U ces auteurs constatent que les taux intraoculaires s'élèvent de façon importante et persistent pendant 24 heures. Ils déclarent que de telles injections de 1 000 000 U déclenchent parfois des incidents locaux qui, lorsqu'ils se manifestent, disparaissent en 48 heures. Ces mêmes auteurs recommandent de dissoudre la pénicilline à injecter dans de l'adrénaline à 1 p. 1 000.

Après injection de 20 000 U contenues dans 0,2 ml d'adrénaline à 1 p. 1 000, nous avons obtenu, 3 heures après, dans l'humeur aqueuse 4 mcg/ml (6,4 U) et dans le vitré 0,15 mcg/ml (0,24 U).

Sorsby et Ungar, avec 50 000 U dans de l'adrénaline à 1 p. 1 000, retrouvent 6 heures après l'injection, dans l'humeur aqueuse 1,25 U/ml et dans le vitré 0,03 U/ml. Ils préconisent des injections sous-conjonctivales de 1 000 000 U dans une solution d'adrénaline à 1 p. 1 000. Les concentrations intraoculaires sont alors, selon ces auteurs, égales 24 heures après l'injection à 16 U/ml dans l'humeur aqueuse et à 8 U/ml dans l'humeur vitrée.

Nous avons réalisé chez l'homme quelques dosages sur l'humeur aqueuse, après des injections sous-conjonctivales de doses variables de pénicilline. Après une injection de 20 000 U dans 0,2 ml, qui entraîne une vive douleur pendant dix minutes, nous avons retrouvé 5 mcg/ml (8 U) dans l'humeur aqueuse, 40 minutes après l'injection.

Une injection d'une même dose diluée dans 0,2 ml de xylocaïne à 2 p. 100 n'a entraîné aucun phénomène douloureux et a permis de retrouver également 5 mcg/ml (8 U) dans l'humeur aqueuse chez un autre sujet.

Une heure après des injections de 50 000 U chez trois sujets différents, nous avons dosé dans l'humeur aqueuse : 6,6 mcg/ml (10,56 U), 11,6 mcg/ml (18,56 U) et 3,7 mcg/ml (5,92 U).

Saubermann [119] rapporte les dosages suivants effectués dans les milieux oculaires humains après des injections de 100 000 U dissoutes dans 0,5 ml de sérum physiologique adrénaliné :

— 3 h 30 après l'injection =

Humeur aqueuse	63,20	U/ml
Humeur vitrée	13	U/ml

— 4 h 30 après l'injection =

Humeur aqueuse	23	U/ml
Humeur vitrée	22	U/ml

— 19 heures après l'injection =

Humeur aqueuse	0,03	U/ml
Humeur vitrée	4,6	U/ml

Cet auteur affirme que des doses plus élevées ne font pas persister la pénicilline plus longtemps dans l'œil.

Nous pensons pouvoir admettre avec Sorsby et Ungar que l'adjonction d'adrénaline à la pénicilline provoque une concentration antibiotique plus élevée ainsi qu'une persistance plus durable dans l'humeur aqueuse et, à un degré moindre, dans le vitré. Mais il nous semble que, sur le plan pratique, on n'a pas d'intérêt à injecter des doses élevées atteignant 1 000 000 U, sous un faible volume, car de telles injections hypertoniques sont très mal supportées.

Par contre, à des doses de l'ordre de 50 000 à 100 000 U par ml, les injections sous-conjonctivales sont bien tolérées et absolument indolores grâce à l'utilisation, comme solvant, de la xylocaïne à 1 ou 2 p. 100.

— *Bipénicilline*

Nous avons effectué des dosages des taux de pénicilline obtenus après injection sous-conjonctivale de 20 000 U de bipénicilline « 2/3 » dissoutes dans 0,2 ml d'eau bidistillée et avons obtenu ces résultats (Tableau 9).

Tableau 9. — Concentrations de pénicilline G dans l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.) de l'œil du lapin après injection sous-conjonctivale de 20 000 U de bipénicilline

Temps en heures entre l'injection et le prélèvement	Taux dans l'H. A. en mcg/ml et en (U/ml)	Taux dans l'H. V. en mcg/ml et en (U/ml)
1	0,8 (1,28)	0,005 (0,008)
3	0,2 (0,32)	0,015 (0,024)
6	0,06 (0,096)	0,012 (0,019)
12	0,05 (0,08)	$<$ 0,005 ($<$ 0,008)

Ces injections de bipénicilline nous paraissent donc s'accompagner d'une diminution en intensité et en durée de la concentration antibiotique dans les milieux oculaires, par rapport à des doses égales de pénicilline G en solution aqueuse.

— *Benzathine-pénicilline*

L'administration de cette pénicilline-retard nous a paru bien tolérée par l'œil du lapin, mais les taux observés de la première à la douzième heure après l'injection de 20 000 U sont très faibles. Le maximum obtenu dans l'humeur aqueuse est égal à 0,05 mcg/ml et dès la sixième heure les taux sont pratiquement nuls.

Par contre, PANNARALE [111] constate qu'une injection de 200 000 U donne chez le lapin un taux antibiotique intrabulbaire qu'il estime suffisant et qui se maintiendrait même pendant 12 à 15 jours.

b) *Méthicilline* [26]

Les injections sous-conjonctivales de cette pénicilline déclenchent un chémosis qui persiste 3 ou 4 jours, sauf lorsqu'on utilise une solution isotonique obtenue en dissolvant 1 g de produit dans au moins 15 ml d'eau.

Une heure après l'injection sous-conjonctivale sur l'œil du lapin de doses croissantes de méthicilline dissoute dans de l'eau bidistillée, nous avons noté dans l'humeur aqueuse et dans l'humeur vitrée les taux suivants (Tableau 10).

Tableau 10. — Concentrations de méthicilline dans l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.), une heure après l'injection sous-conjonctivale de doses variables de cette pénicilline

Dose (mg)	Humeur aqueuse (mcg/ml)	Humeur vitrée (mcg/ml)
12,5	< 0,15 à 18	< 0,15 à 0,36
25	29 à 38	⩽ 0,15
50	29 à 50	⩽ 0,15 à 0,34
100	32 à 50	0,17 à 1,2
200	100 à 120	0,38 à 2,25

Ces taux diminuent progressivement : déjà faibles à la troisième heure, ils sont pratiquement nuls à la sixième heure.

De plus, la diffusion de la méthicilline dans l'humeur aqueuse semble croître en fonction de la dose injectée, mais elle est faible dans le vitré, sauf pour les doses très élevées.

La diffusion de la méthicilline semble meilleure que celle de la benzyl-pénicilline (Tableau 11).

L'utilisation comme solvant de la xylocaïne à 1 ou 2 p. 100 aboutit à des résultats comparables aux précédents.

Par contre, lorsqu'on emploie l'adrénaline à 1 p. 1 000, selon la techniques de SORSBY et UNGAR, les concentrations retrouvées dans l'humeur aqueuse du lapin sont beaucoup plus élevées en importance et en durée. Nous avons pu noter à la suite d'une injection de 50 mg dissous dans 0,4 ml d'adrénaline à 1 p. 1 000 dans l'humeur aqueuse :

— 1 heure après = 80 mcg/ml.

— 2 heures après = 400 mcg/ml.

— 7 heures après = 6,5 mcg/ml.

Dans le vitré, l'augmentation est moins importante. Les concentrations correspondantes après une injection de 50 mg de méthicilline sont les suivantes :

— 1 heure après = ⩽ 0,15 mcg/ml.

— 2 heures aprè = 3,5 mcg/ml.

— 7 heures après = 0,3 mcg/ml.

Tableau 11. — Comparaison des concentrations dans l'humeur aqueuse (H. A.) et dans le vitré (H. V.) du lapin, après des injections sous-conjonctivales de doses équivalentes de méthicilline et de pénicilline G; résultats exprimés en mcg/ml.

12,5 mg de méthicilline		20 000 U de benzyl-péni		50 mg de méthicil.		80 000 U de benzyl-péni		100 mg de méthicil.		160 000 U de benzyl-péni	
H.A.	H.V.	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.
10	< 0,15	2,8	< 0,01	29	0,26	10	0,06	50	0,17	60	0,05
18	0,36	2,7	0,08	42	< 0,15	5,6	0,05	32	1	50	0,02
< 0,15	< 0,15	2,3	0,08	50	0,34	21	0,33	60	1,2	68	0,18

Chez l'homme, après une injection sous-conjonctivale de 12,5 mg de méthicilline, nous avons retrouvé dans l'humeur aqueuse 12,4 mcg/ml 30 minutes après l'injection, et 64 mcg/ml, 1 heure après chez un autre sujet.

Après une injection de 25 mg, nous avons dosé dans l'humeur aqueuse, 30 minutes après l'injection, 12,5 mcg/ml et 1 heure après 15,5 mcg/ml.

Pour réaliser de telles injections de façon répétée, nous pensons qu'il faut employer 10 à 16 ml de solvant par gramme de méthicilline. Les injections sont rendues totalement indolores par l'emploi de la xylocaïne à 1 ou 2 p. 100 comme solvant.

Les injections sous-conjonctivales de pénicilline sont donc une des voies d'administration locale les plus efficaces; les concentrations endoculaires obtenues en témoignent. La technique de Sorsby et Ungar (1 000 000 U dans 1 ml d'adrénaline à 1 p. 1 000) permet certes d'augmenter considérablement la diffusion, mais elle nous semble devoir être employée, en pratique, seulement lorsqu'une seule injection devra être effectuée, et en dehors de cas chirurgicaux, car le chémosis persistant qu'elle entraîne, rend

les injections répétées difficilement réalisables et risque de provoquer un lâchage de sutures.

5. — *Injections rétrobulbaires*

On peut déduire des expériences de Sorsby et Ungar [125] que les concentrations intraoculaires obtenues par ce mode d'application locale sont nettement inférieures à celles que permet la voie sous-conjonctivale. Pour augmenter cette diffusion, Dubois-Poulsen [47] préconise d'associer la pénicilline à la hyaluronidase. Cette adjonction provoque, en effet, une nette augmentation de la concentration de pénicilline dans l'humeur aqueuse prélevée 2 heures après l'injection. Mais 5 heures après, la teneur en pénicilline est identique avec ou sans hyaluronidase.

6. — *Injections latérobulbaires et scarifications sclérales*

Miller [99] préconise cette méthode afin de réaliser à l'intérieur du globe oculaire et surtout au niveau du segment postérieur une pénétration plus rapide et plus importante que celle obtenue après une injection sous-conjonctivale, sans les risques de l'intravitréenne. Selon cet auteur, il faut disposer sous la conjonctive 100 000 à 200 000 U dans 1 ml imbibant un spongel résorbable.

7. — *Aérosols*

Melodia et Bovo [94] administrant, par cette méthode, 50 000 U dans 2,5 ml de sérum physiologique constatent 0,5 U/ml dans l'humeur aqueuse, 15 minutes après, si la cornée du lapin est intacte et 500 U/ml si la cornée a été scarifiée.

8. — *Dépôt direct*

Mann [91] effectua le dépôt de cristaux de pénicilline dans la cavité d'ulcères cornéens et constata que cette méthode était douloureuse et retardait la cicatrisation.

Miller [99] signale l'utilisation de tampons imbibés à 20 000 U/ml laissés en place pendant 1 heure dans le fornix conjonctival.

9. — *Injections dans la chambre antérieure*

Des travaux de Mann, il ressort que la pénicilline G injectée dans la chambre antérieure de l'œil du lapin diffuse très bien vers le vitré.

Nous avons pratiqué [26], après ponction évacuatrice de l'humeur aqueuse, des injections de méthicilline diluée à 1 p. 100 dans la chambre antérieure de l'œil du lapin. Nous n'avons constaté aucune réaction locale et l'examen histologique des yeux prélevés 3 jours après ne montra aucune lésion de l'endothélium cornéen, de l'iris ou des procès ciliaires.

Saubermann [119] a effectué sur l'œil humain des dosages de pénicilline dans l'humeur aqueuse et dans le vitré après injection directe dans la chambre antérieure. Une injection de 100 000 U dans 1 ml permet de retrouver 4 h 30 après : dans l'humeur aqueuse 875 U/ml et dans le vitré 30 U/ml.

10. — *Injections dans le vitré*

Selon Mann après une injection de 1 000 U dans le vitré du lapin, on retrouve encore 0,20 U/ml à la 48e heure.

De nombreux auteurs dont Sorsby [126] rejettent ces injections de pénicilline dans le vitré à cause des lésions rétiniennes qu'elles risquent de provoquer.

Les expériences de Saubermann [119] sur l'œil humain montrent que 4 h 30 après une injection de 2 000 U dans le vitré, il persiste seulement 100 U/ml, en moyenne, et que 12 heures après une injection de 1 000 U, il ne reste que 0,112 U/ml. La pénicilline injectée dans le vitré de l'œil humain semble donc en disparaître rapidement. De plus, ces injections étant très dangereuses, on conçoit qu'elles ne soient pas utilisées en pratique.

Cependant Yamashita [141], étudiant les effets nocifs des antibiotiques introduits dans le vitré, affirme qu'une injection de 0,2 ml dosée à 30 mg/ml (10 000 U) est sans danger.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

La pénicillinothérapie dans une affection à germes sensibles a souvent pour conséquence une franche amélio-

ration clinique; celle-ci se juge en 24 ou 48 heures. On se gardera, cependant, de réduire trop tôt les doses car une même concentration de pénicilline est nécessaire, qu'il s'agisse de tuer une minorité de survivants ou d'éliminer la majorité des bactéries présentes lors de l'instauration du traitement. L'administration ne sera donc pas arrêtée trop tôt, surtout s'il s'agit d'une infection susceptible de devenir chronique.

1° Administration générale

1. — *Voie intramusculaire*

a) *La pénicilline G*

Pour respecter l'isotonie, il est conseillé d'utiliser comme solvant un soluté isotonique jusqu'à 50 000 U/ml et de l'eau distillée de 50 000 à 150 000 U/ml. Pour les cas où l'on désire dissoudre 1 et 2 000 000 U, dans un petit volume, par exemple 1 ml d'eau distillée, il faut savoir que l'injection de cette solution hypertonique est très douloureuse. Il sera alors préférable d'associer de la xylocaïne.

Dans le cas d'une infection des annexes de l'œil, comme pour une infection ordinaire, on cherchera à obtenir une pénicillinémie de l'ordre de 1 U/ml. Pour un sujet adulte, une pénicillinémie de cet ordre serait atteinte par une injection de 300 000 U toutes les 3 heures. Mais l'expérience clinique montre que l'administration de 500 000 U toutes les 6 heures constitue une excellente posologie. Les préparations « retard » dont nous disposons actuellement permettent de modifier cette dose et de réduire le nombre des injections.

Dans le cas d'une infection intraoculaire, une pénicillinémie efficace dans l'humeur aqueuse nous paraît pouvoir être produite par de très fortes doses comme 1 000 000 U toutes les 6 heures, au moins. Mais les taux atteints dans le vitré par de telles doses resteront certainement insuffisants.

b) *La méthicilline*

Cette pénicilline antistaphylococcique demande des doses élevées (de l'ordre de 4 à 8 g par jour chez l'adulte et de 100 mg par kg et par jour chez l'enfant) réparties en 4 à 6 injections intramusculaires.

2. — *La voie buccale*

Ce mode d'administration ne peut être utilisé que pour le traitement d'infections de gravité moyenne qui atteignent les annexes de l'œil.

La *pénicilline V* et la *phénéthicilline* sont données chez l'adulte à la dose de 200 000 ou 400 000 U (0,125 ou 0,250 g) quatre à six fois par jour et chez l'enfant à la dose de 50 000 à 200 000 U (0,030 à 0,125 g) à la même fréquence.

3. — *La perfusion intraveineuse*

Elle est réservée aux infections justiciables d'un traitement intensif comme les septicémies. En pratique, on peut administrer pendant quelques jours 10 à 20 millions d'unités de pénicilline G ou 15 à 20 g de méthicilline par jour dans du sérum isotonique, au rythme de 20 à 40 gouttes par minute.

2° Administration locale

1. — *Les collyres* sont dosés à 10 000 U/ml. A partir du moment de la mise en solution, ils se conservent huit jours, à la température habituelle. L'instillation de deux gouttes 6 fois par jour est une posologie moyenne. Il sera souvent indiqué d'adopter un rythme plus rapide.

2. — *Les pommades* sont beaucoup plus stables que les collyres. Leur durée de conservation est de 18 mois. Ce sont les pommades à 5 000 et à 10 000 U/g qui sont les plus utilisées en pratique, soit à raison d'applications effectuées 2 ou 3 fois par jour, soit en une application unique, le soir de préférence ou bien lors du renouvellement quotidien d'un pansement.

3. — *Les bains oculaires* avec des solutions variant de 2 000 à 20 000 U paraissent être une thérapeutique moins simple et d'efficacité peu supérieure à l'administration répétée de collyres.

Sur un bain oculaire de 2 à 3 ml, on applique un courant de 2 m-A pendant quelques minutes, la cathode étant placée sur l'œil. Pour être valable, cette *ionophorèse* doit être pratiquée plusieurs fois par jour. Cette méthode est peu utilisée.

4. — *Injections sous-conjonctivales.*

La solution contenant 50 000 à 100 000 U de pénicilline G pour 1 ml de xylocaïne à 1 p. 100 réalise une poso-

logie moyenne. Cette injection indolore n'entraîne pas de chémosis réactionnel et peut être répétée facilement 2 ou 3 fois par jour pendant plusieurs jours.

5. — *Injection dans la chambre antérieure.*

Après ponction de 0,2 à 0,3 ml d'humeur aqueuse, l'injection de 2 500 à 10 000 U de pénicilline G, contenues dans un volume de solvant égal à la quantité prélevée, constitue une thérapeutique efficace à condition d'être répétée toutes les 24 heures, pendant quelques jours. Amsler et Verrey [4] préconisent l'adjonction de quelques mcg d'adrénaline lors de ces injections intracamériennes.

6. — *Lavages de la chambre antérieure.*

Par une brèche traumatique ou opératoire, l'injection d'une solution dosée à 50 000 U de pénicilline G par ml est une manœuvre curatrice ou préventive.

François et Van Leuven [58] préconisent l'emploi de solutions beaucoup plus concentrées (500 000 U/ml), associées suivant le cas à un myotique ou un mydriatique, et affirment que ces lavages n'entraînent pas de réactions secondaires importantes.

7. — *Injections intravitréennes.*

Burian [22] conseille d'injecter 2 000 U de pénicilline G. François et Van Leuven [58] préconisent des injections de 500 U dans 0,2 ml répétées toutes les 12 heures.

3° Associations

La pénicilline G est fréquemment associée à d'autres antibiotiques ou à des vitamines :

— sur le plan de la thérapeutique générale, en présence d'une infection à germe non identifié, la pénicilline doit être administrée avec un produit qui agisse sur les germes gram-négatifs. L'association à la streptomycine est une des meilleures.

— la pénicilline est par ailleurs associée à la streptomycine et à l'auréomycine : ce sont les collyres et pommades ophtalmiques triantibiotiques.

— l'association à la vitamine A réalise une pommade anti-infectieuse et cicatrisante.

Les pénicillines demeurent des antibiotiques très utilisés en pratique. Leur intérêt vient d'être renouvelé par la synthèse de la méthicilline qui, tout en étant atoxique, est le meilleur antibiotique actuel pour lutter contre l'infection staphylococcique à germe polyrésistant.

En ophtalmologie, des doses massives de pénicilline G provoquent une bonne diffusion intraoculaire. La méthicilline est administrable localement en cas de staphylococcie oculaire. Les bipénicillines et la phényracilline sont utilisables pour le traitement des infections des annexes de l'œil ou comme traitement prophylactique. Pour les diverses voies d'administration locale, on devra cependant éviter, si possible, l'utilisation des pénicillines à cause du risque de réactions locales allergiques et d'une possible sensibilisation secondaire de l'organisme.

B. — LES ANTIBIOTIQUES DU GROUPE DE LA STREPTOMYCINE

I. — LA STREPTOMYCINE

I. — Généralités

La streptomycine, second antibiotique dont l'usage s'est rapidement généralisé en thérapeutique anti-infectieuse, a été isolée en 1944 dans les milieux de culture de *Streptomyces griseus.*

Les substances antibiotiques employées en thérapeutique sont : *la streptomycine* ou N-méthyl-L-glucosaminido-streptosido-streptidine et son dérivé hydrogène, la *dihydrostreptomycine.*

Ce sont des bases fortes, très solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants organiques. En thérapeutique, on utilise leurs sels : sulfate, chlorhydrate et pantothénate.

Le produit officinal habituel est le sulfate de streptomycine. Son poids moléculaire est égal à 729. Il est remarquablement stable à l'état sec et même en solution aqueuse.

L'intérêt de cet antibiotique ne tient pas seulement à son activité sur le bacille tuberculeux. Son spectre est, en effet, plus large que celui de la pénicilline et atteint de nombreux germes gram-négatifs insensibles à celle-ci.

Mais deux défauts de la streptomycine méritent d'être bien connus : l'apparition rapide de résistances microbiennes d'une part, et, d'autre part, la toxicité de cet antibiotique pour l'oreille interne.

Prudemment maniée, la streptomycine n'en demeure pas moins un antibiotique majeur très utilisé en pratique courante, en particulier en association à la pénicilline.

II. — Bactériologie

Le spectre de la streptomycine et celui de la dihydrostreptomycine sont identiques et couvrent non seulement certains germes gram-positifs et le bacille de Koch, mais aussi de nombreux micro-organismes gram-négatifs.

Selon les souches et les concentrations, l'action de la streptomycine est simplement bactériostatique ou très nettement bactéricide.

In vitro comme *in vivo,* l'émergence particulièrement facile et rapide de souches résistantes à la streptomycine représente un défaut majeur de cet antibiotique. Afin de réduire cet inconvénient, il faudra associer un autre antibiotique à la streptomycine, en général la pénicilline.

III. — Pharmacologie générale

Administrée par voie orale, la streptomycine ne franchit pas la barrière intestinale. Après une injection intra-musculaire, elle diffuse

dans l'organisme assez lentement. La concentration sanguine atteint son maximum 1 h 30 en moyenne après l'injection et s'abaisse notablement dès la sixième heure.

L'élimination de la streptomycine se fait essentiellement par le rein et accessoirement par le foie vers la bile.

A l'inverse de la pénicilline, la streptomycine est assez toxique. Les troubles neuro-végétatifs et vasculaires ne s'observent plus actuellement avec les préparations purifiées dont on dispose. Les accidents d'intolérance à type de dermite des mains ou de la face, à type de blépharo-conjonctivite, d'eczéma, parfois associés à des arthralgies et à une éosinophilie se rencontrent chez les sujets qui manipulent la streptomycine ou chez les sujets sensibilisés surtout à la suite d'un traitement local.

Quant aux phénomènes toxiques, la purification des préparations et la diminution de la posologie ont beaucoup fait diminuer leur fréquence et leur gravité. Les troubles majeurs sont représentés par l'atteinte de l'oreille interne.

Pendant longtemps on pensa que la dihydrostreptomhcine était moins toxique pour l'oreille interne.

Actuellement, la streptomycine ordinaire est jugée moins dangereuse et l'association à l'acide pantothénique ou le pantothénate de streptomycine serait encore moins toxique. En fait, la streptomycine et la dihydrostreptomycine, quelle que soit la forme utilisée, semblent avoir le même degré de toxicité sur la cochlée, la dihydrostreptomycine étant cependant moins nocive pour le vestibule.

Ce qui compte c'est, d'une part, le taux de la streptomycinémie, donc la posologie journalière et, d'autre part, la durée du traitement. La prescription habituelle de 1 g par jour pendant quelques semaines représente en pratique une posologie peu dangereuse chez les sujets dont l'oreille interne et les reins sont normaux. Mais il faudra se méfier lorsqu'il existe une atteinte pré-existante de l'oreille interne et surtout une néphropathie qui, freinant l'élimination de la streptomycine, risque de provoquer une streptomycinémie très élevée.

Par ailleurs, l'atteinte du nerf optique serait exceptionnellement due à l'action directe de cet antibiotique.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Administration par la voie générale

Chez le lapin, Leopold et Nichols [81] après injection intraveineuse de 10 mg par kg décèlent, 4 heures après, 2 à 3 mcg/ml dans l'humeur aqueuse mais rien dans le vitré. Il faut effectuer des injections de 100 mg par kg pour déceler dans le vitré jusqu'à 4 mcg/ml à la 5e heure tandis que les taux dans l'humeur aqueuse vont de 20 à 35 mcg/ml. De plus, ces auteurs constatent que l'humeur aqueuse seconde contient en moyenne 10 fois plus de streptomycine que l'humeur aqueuse première. Il est possible que la diffusion soit meilleure en cas d'inflammation oculaire; comme dans le cas de la perméabilité méningée.

Chez l'homme, ces mêmes auteurs, injectant par voie intraveineuse 600 mg, dosent 3 mcg/ml dans l'humeur aqueuse première et 10 à 19 mcg/ml dans l'humeur aqueuse seconde.

Saubermann [119], administrant chez l'homme 2 g de dihydrostreptomycine effectue des dosages parallèles sur le sérum, l'humeur aqueuse et le vitré, de 2 à 9 heures après l'injection intramusculaire. Il constate un maximum de 35 mcg/ml dans l'humeur aqueuse à la 4e heure, les taux dans le vitré étant alors de 17,8 mcg/ml; après 9 heures il y a encore 5,5 mcg/ml dans l'humeur vitrée.

Ainsi, en injectant par voie intramusculaire des doses élevées de streptomycine, on peut obtenir des concentrations intéressantes dans l'humeur aqueuse et même dans le vitré. Mais la toxicité de l'antibiotique interdit, en pratique, l'utilisation d'une telle posologie.

2° Administration par la voie locale

Employée localement, à moins d'être très diluée, la streptomycine est mal tolérée.

1. — *Collyres et bains oculaires*

Sur l'œil du lapin selon Leopold et Nichols l'instillation de gouttes d'une solution à 0,5 p. 100 n'est pas irritante mais ne provoque aucune diffusion appréciable vers l'humeur aqueuse lorsque la cornée est normale. Par contre, si celle-ci est érodée, l'instillation de cinq gouttes de cette solution à 0,50 p. 100 toutes les 30 secondes provoque dans l'humeur aqueuse, 30 minutes après l'application, un taux de 8 mcg/ml qui est encore de 3 mcg/ml à la 3e heure.

L'instillation répétée de solutions à 10 p. 100 provoque de petites ulcérations superficielles de la cornée normale, ou retarde la régénération d'un épithélium cornéen altéré.

Un collyre à 5 p. 100 qui serait bien toléré ne provoque aucune diffusion à travers une cornée normale tandis que si celle-ci est érodée, le taux de streptomycine se maintient

à 20 mcg/ml de 30 à 120 minutes après l'instillation de 5 gouttes (une toutes les 30 secondes).

Bellows et Farmer [15] d'une part, Witzel [140] d'autre part, font les mêmes observations pour les bains oculaires. Parmi tous les travaux expérimentaux aucun ne relate de résultat de dosages dans l'humeur vitrée de l'œil du lapin ou de l'œil humain. Quoi qu'il en soit, il semble que dans le cas de lésion cornéenne il y ait un net passage de la streptomycine, administrée en collyres ou bain cornéen, dans l'humeur aqueuse.

2. — *Pommades*

Leopold et Nichols constatent que la cornée du lapin est étanche à la streptomycine, appliquée en pommade à 0,5 p. 100, sauf si la cornée est érodée. Le passage dans l'humeur aqueuse est alors très important : 30 mcg/ml, 1 heure après.

Grignolo [67], utilisant une pommade à 10 p. 100, ne constate aucune irritation sur l'œil du lapin, tandis qu'un dosage à 5 p. 100 serait, selon lui, bien toléré par l'œil humain. Les réactions d'intolérance paraissent cependant fréquentes.

3. — *Ionophorèse*

Leopold et Nichols, utilisant une solution à 0,5 p. 100, un courant de 3 m-A, l'anode restant appliquée sur l'œil pendant 2 minutes, constatent dans l'humeur aqueuse une concentration variant de 30 à 70 mcg/ml et persistant jusqu'à la 2e heure après l'application.

Witzel, pratiquant l'ionophorèse avec une solution à 20 mg/ml de dihydrostreptomycine (2 p. 100) pendant 5 minutes sous une intensité de 2 m-A mesure dans l'humeur aqueuse 2 heures après :

dans le cas d'anode oculaire : 10 mcg/ml,

dans le cas de cathode oculaire : 0,8 mcg/l.

4. — *Injections sous-conjonctivales*

Les différentes présentations de streptomycine ou dihydrostreptomycine, dont nous avons étudié la tolérance lors

d'injections sous-conjonctivales sur l'œil du lapin, ont toutes déclenché une réaction locale violente, persistant 12 à 24 heures et rendant impossibles de nouvelles injections pendant ce laps de temps. Seules, les solutions obtenues avec les nécessaires pour injections intra-rachidiennes dosées à 50 mg sont relativement bien tolérées. Les solutions, livrées prêtes à l'emploi, sont particulièrement irritantes.

Dans l'humeur aqueuse, les dosages effectués après des injections de faibles quantités de streptomycine nous paraissent donc les seuls à avoir une valeur pratique.

Lepri [84], après injection sous-conjonctivale de 50 mg de streptomycine dose dans l'humeur aqueuse du lapin, en mcg/ml =

30 minutes après ..	31,75	3 heures après	12,5
1 heure après	26,5	6 heures après	1
2 heures après	22	10 heures après	0

De plus, selon cet auteur, l'association à des vaso-constricteurs ou à des vaso-dilatateurs entraîne peu de différence dans la diffusion.

Pratiquant des injections sous-conjonctivales dosées à 500 mg dans 1 ml d'eau, Sorsby et Ungar [129] constatent sur le lapin qu'une telle dose provoque une inflammation de la conjonctive qui devient « friable ». Dans ce cas, les taux obtenus : 14 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 7 mcg/l dans l'humeur vitrée ne semblent guère plus élevés que les taux constatés par Lepri avec 50 mg, mais ils ne persistent pas au-delà de 6 heures après l'injection. Par contre, l'injection de 500 mg dans 1 ml d'adrénaline à 1 p. 1 000 provoque des taux considérables : 80 mcg/ml dans l'humeur aqueuse 2 heures après l'injection, encore de l'ordre de 10 mcg/ml à la 24e heure.

Etudiant plus particulièrement les concentrations obtenues dans le vitré, Leopold, Wiley et Dennis [83] notent des taux de 3 à 5 mcg/ml 2 heures après une injection de 100 mg dans 0,2 ml de sérum salé.

Nous avons constaté que les injections sous-conjonctivales de faibles doses : 25 et 50 mg en 1 ml sont bien

tolérées par l'œil humain et rendues indolores par la dilution dans de la xylocaïne à 1 p. 100.

Comme pour la pénicilline, les dosages sur l'œil humain après des injections sous-conjonctivales de streptomycine sont essentiellement représentés par les travaux de Saubermann [119] : une injection de 500 mg de dihydrostreptomycine provoque une importante diffusion dans l'humeur aqueuse : 22,5 mcg/ml 4 h 30 après et dans le vitré : 9 mcg/ml dans la partie centrale et 17,7 mcg/ml dans le vitré postérieur. Une injection de 1 g de dihydrostreptomycine donne des taux beaucoup plus élevés :

— dans l'humeur aqueuse : 193 mcg/ml 3 h 30 après,

— dans le vitré central : 22 mcg/ml,
et dans le vitré postérieur : 30,8 mcg/ml.

Nous pensons que des injections de doses de cet ordre, bien qu'entraînant des concentrations de valeur hautement thérapeutique dans les liquides endoculaires, sont dangereuses du fait des réactions locales violentes qu'elles risquent de provoquer au niveau de la conjonctive.

5. — *Les injections rétrobulbaires* de 500 mg sont mal tolérées et provoquent un gros œdème orbitaire d'après Sorsby et Ungar [129].

Leopold, Wiley et Dennis, injectant à quatre lapins 200 mg dans 2 ml par cette voie, ne décèlent que des traces dans le vitré d'un seul animal. Ils conseillent d'associer de la procaïne au liquide à injecter.

6. — *L'application de poudre de streptomycine* retarde la cicatrisation de l'épithélium cornéen selon Bellows [15].

7. — *Voies d'administration intraoculaires.*

Leopold et Nichols [81] constatent un œdème cornéen, une injection périkératique et une congestion de l'iris après des injections de streptomycine *dans la chambre antérieure* de l'œil du lapin.

Une injection de 5 mg provoque dans le vitré des taux allant de 10 à 15 mcg/ml.

L'injection *intravitréenne* a été bien étudiée par ces auteurs qui dressent un tableau des différentes altérations observées après des injections de doses dégressives de streptomycine de 100 mg à 40 mcg. Seules, des doses inférieures à 800 mcg (0,8 mg) ne provoquent aucune réaction, à part des lésions minimes localisées au lieu de l'injection.

De même, selon Gardiner [63] une dose ne dépassant pas 1 mg n'entraîne pas de lésion.

Chez l'homme, Schoemaker [120] injectant des doses de cet ordre (900 à 1 400 mcg) ne constate pas d'effet défavorable sur le vitré.

V. — VOIES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Voie générale

En ophtalmologie, la posologie de la streptomycine chez l'adulte est de 0,5 à 2 g par jour, en injections intramusculaires, pendant une durée de quelques jours. Il conviendra, lorsque on utilisera des doses supérieures à 1 g par jour, de vérifier le bon fonctionnement rénal et, en cas de traitement de longue durée, l'audition sera surveillée.

Chez l'enfant, la posologie est de 0,05 g à 0,10 g par kg de poids et par jour.

2° Voie locale

1. — *Collyres :* ceux-ci sont dosés à 1 p. 100 de dihydrostreptomycine; ils doivent être préparés extemporanément; la solution ainsi obtenue garde son efficacité pendant 15 jours à la température ordinaire. Deux gouttes instillées 6 fois par jour constituent une posologie moyenne pouvant être modifiée selon les cas. Des instillations très fréquentes tiendront lieu de bain oculaire.

2. — *Pommades :* elles présentent la même concentration de dihydrostreptomycine mais la stabilité est différente (de l'ordre de 18 mois). On fera 2 ou 3 applications quotidiennes.

3. — *Ionophorèse :* celle-ci se fait avec anode oculaire en utilisant une solution à 1 p. 100 et un courant de 2 m-A pendant 3 à 5 minutes.

4. — *Injections sous-conjonctivales :* nous préconisons le sulfate de streptomycine contenu dans les nécessaires pour injections intra-rachidiennes, dosés à 0,050 g. Ces injections pour être valables doivent être répétées matin et soir pendant quelques jours.

5. — *Injections directes* dans la *chambre antérieure* ou dans le vitré : ces injections semblent déconseillées; 1 mg dans 1/10 ml est une dose qu'il paraît très dangereux de dépasser.

3° Associations

Les associations à la pénicilline sont présentées sous différents dosages des associations :

— streptomycine-pénicilline G et

— streptomycine-bipénicilline.

Nous avons déjà signalé l'association triantibiotique de la streptomycine à la pénicilline et à l'auréomycine pour l'usage local.

La streptomycine fut initialement le seul antibiotique utilisable pour lutter contre diverses infections à germes gram-négatifs et à bactéries gram-positives pénicillino-résistantes.

L'apparition d'antibiotiques à large spectre et dépourvus de ses inconvénients sur l'oreille interne lui a fait perdre beaucoup de ses indications primitives.

En ophtalmologie, assez mal tolérée localement, la streptomycine est utilisée surtout dans l'association locale dite triantibiotique.

Par la voie générale, l'association à la pénicilline est des plus employées.

II. — LA KANAMYCINE

I. — Généralités

La kanamycine (1) fut isolée en 1957 à partir de cultures d'un Actinomyces : *le Streptomyces kanamycetus*.

Le sulfate de kanamycine de poids moléculaire égal à 484, se présente sous forme d'une poudre blanche cristallisée, très soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques. En solution aqueuse, la kanamycine est indéfiniment stable.

L'activité bactéricide de la kanamycine sur de nombreux micro-organismes et sa bonne tolérance, lors de traitements de courte durée, font d'elle un antibiotique majeur.

II. — Bactériologie

La kanamycine a un spectre très étendu. Elle agit *in vitro* d'une façon nette sur la plupart des souches de staphylocoques. D'après Andrieu, Monnier et Bourse [7] la concentration minimum inhibitrice (C.M.I.) est en moyenne de 1,6 mcg/ml et les souches les moins sensibles sont inhibées par des concentrations de 12,5 mcg/ml.

De même, le pneumocoque, le colibacille, les klebsiella et le bacille de Koch sont sensibles. Le streptocoque est peu sensible *in vitro*. Les bâtonnets gram-positifs aérobies sont très sensibles. Par contre, le pyocyanique, les germes anaérobies et les levures sont habituellement résistants ainsi que les virus.

Sur les souches bactériennes sensibles, la kanamycine exerce une action essentiellement bactéricide.

La résistance microbienne à cet antibiotique est du type streptomycinique et il n'existerait pas de résistance croisée entre la kanamycine et les autres antibiotiques usuels.

L'association kanamycine-pénicilline est douée d'une activité synergique bactéricide sur les staphylocoques.

III. — Pharmacologie générale

Administrée par voie orale, la kanamycine ne traverse pas la barrière intestinale. Par voie intra-musculaire, par contre, une injection de kanamycine de 0,50 g provoque une concentration sanguine maximum 1 h 30 après l'injection. Cette concentration devient négligeable vers la douzième heure, après avoir subi une décroissance lente.

Par ailleurs, la kanamycine est un antibiotique bien toléré. Les réactions cutanées témoignant d'un phénomène de sensibilisation sont exceptionnelles. Cependant, la kanamycine manifeste expérimentale-

(1) « Kamycine ».

ment une certaine toxicité à l'égard du rein, qui excrète cet antibiotique. Il convient donc d'éviter les doses élevées et de ne pas recourir à cet antibiotique chez des sujets dont le parenchyme rénal est atteint.

L'atteinte de la VIII[e] paire de nerfs crâniens constitue le deuxième danger thérapeutique de la kanamycine. Si les troubles vestibulaires sont exceptionnels, les troubles cochléaires seraient plus fréquents. Ils apparaissent au cours de traitements de longue durée (chez les tuberculeux essentiellement) et aussi chez les sujets présentant une affection rénale qui freine l'élimination de cet antibiotique.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Voie générale

Chez le lapin, une heure et demie après une injection intramusculaire de 50 mg/kg, nous avons retrouvé 12,5 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et des traces dans le vitré [28].

Furgiuele [62], expérimentant également sur le lapin, apporte des résultats moins favorables : une dose identique de kanamycine provoque, selon lui, 1 h 15 après l'injection, 1,6 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et rien dans le vitré. Par contre, l'utilisation de la voie intraveineuse entraîne un taux sanguin immédiatement plus élevé et une nette augmentation des concentrations intra-oculaires. Mais cette voie d'administration est inutilisable dans le cas de cet antibiotique. Ce même auteur, après administration de 15 mg/kg seulement ce qui, sur la base pondérale, correspond à une dose unique de 1 g chez l'homme, retrouve 3,2 à 16 mcg/ml dans l'humeur aqueuse d'yeux infectés à la suite d'application cornéenne d'acide chlorhydrique.

Chez l'homme, nous avons comparé les concentrations en mcg/ml dans le sérum, dans l'humeur aqueuse et dans le L.C.R. après injection intra-musculaire de 1 g de kanamycine (Tableau 12).

Les taux relevés dans l'humeur aqueuse entre 1 h 30 et 12 heures après l'injection sont faibles par rapport aux concentrations sériques mais plus élevées cependant que dans le L.C.R. Après injection de 0,50 g, les concentrations retrouvées dans l'humeur aqueuse sont trop faibles pour être décelables, étant inférieures ou égales à 1,6 mcg/ml dans les trois prélèvements que nous avons effectués.

Nous voyons donc que dans l'administration générale, par la voie intramusculaire, la barrière hémato-oculaire

constitue un obstacle au passage de la kanamycine dans les milieux oculaires. On aurait pû penser que le poids moléculaire relativement faible de cet antibiotique serait un élément favorable à sa pénétration, mais la kanamycine contient de l'azote et l'on sait que la barrière hémato-oculaire est peu perméable aux molécules azotées. Et surtout, la découverte de basses concentrations d'antibiotique dans l'humeur aqueuse, lorsque les taux sériques sont très élevés, est en corrélation avec son faible coefficient de partage éther/eau [62]; or celui de la kanamycine est inférieur à 0,001. Il est cependant probable que la kanamycine pénètre mieux dans l'œil enflammé.

Tableau 12. — Concentrations de kanamycine en mcg/ml dans le sérum, l'humeur aqueuse et le L. C. R., après injection intramusculaire de 1 g, chez l'homme

Temps en heures après l'injection	Sérum	Humeur aqueuse	L. C. R.
1	25		traces
1,30 mn	50	2,8	
1,45 mn	50	traces	
2	33		< 1,6
5	30	3,1	
6	26	2,2	
12	1,6		< 1,6
12	12,5	3,1	
24	traces	0	

2° Voie locale [28]

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune publication relatant l'utilisation de la kanamycine en *instillations, pommade ophtalmique, bain oculaire* avec ou sans *ionophorèse* et *injections intra-oculaires.*

La kanamycine peut être utilisée en *instillations* en diluant la solution contenue dans une ampoule de 0,50 g dans 50 ml de soluté isotonique. Ce mode d'administration est bien toléré par l'œil humain. Nous n'avons jamais observé la moindre réaction locale. La solution de kanamycine diluée à 20 p. 100 est bien supportée lorsqu'on l'emploie pour effectuer des lavages des voies lacrymales.

L'administration en *injections sous-conjonctivales* chez le lapin est bien tolérée. Les taux retrouvés dans l'humeur aqueuse (H.A.) et dans le vitré (H.V.) de l'œil du lapin après injection sous-conjonctivale de 0,03 g de produit, en solution pure ou diluée dans un égal volume de xylocaïne à 2 p. 100 sans adrénaline ou dans un égal volume d'adrénaline à 1 p. 1 000, sont exposés, exprimés en mcg/ml, dans le tableau 13.

Tableau 13. — Concentrations dans l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.) de l'œil du lapin après injection sous-conjonctivale de 0,03 g de kanamycine pure ou diluée

Temps en heures après l'injection	Kanamycine 0,03 g pure		Kanamycine 0,03 g + xylo		Kanamycine 0.03 g + adr.	
	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.
1			25	$\leqslant$ 1,6	110	2,2
1 1/2			25	$\leqslant$ 1,6		
2	50	$<$ 1,6	88	$\leqslant$ 1,6	23	1,6
3			16	$\leqslant$ 1,6	33	2
6	1,8	$<$ 1,6	10,1	$\leqslant$ 1,6		
12	1,6	$<$ 1,6	1,6	$\leqslant$ 1,6	$<$ 1,6	$<$ 1,6

Chez le lapin, après injection sous-conjonctivale de 0,03 g de kanamycine, on constate des taux sensiblement différents selon que la solution était injectée pure, ou diluée dans un égal volume de xylocaïne à 2 p. 100, ou d'adrénaline à 1 p. 1 000. En général, les taux les plus élevés sont observés dans l'humeur aqueuse 1 et 2 heures après l'injection. Les taux correspondants dans le vitré sont très faibles. L'emploi de l'adrénaline à 1 p. 1 000 comme solvant semble provoquer une meilleure diffusion à la première et à la troisième heure après l'injection. Mais à la douzième heure tous les taux sont pratiquement nuls.

Après injection de 0,06 g nous avons noté les résultats (en mcg/ml) exposés dans le tableau 14.

Après ces injections sous-conjonctivales de 0,06 g, on note, dans l'humeur aqueuse, une concentration bactéricide qui persiste plusieurs heures. Mais c'est aussi dans le vitré que l'on retrouve une teneur intéressante, atteignant 8,8 mcg/ml, une heure après une injection de 0,06 g de kanamycine en solution diluée à 50 p. 100 dans la xylocaïne à 2 p. 100.

Chez l'homme : deux prélèvements d'humeur aqueuse après injection sous-conjonctivale de 0,03 g de kanamycine en solution diluée à 50 p. 100, dans la xylocaïne à 2 p. 100, ont montré dans un cas, 6,2 mcg/ml et dans l'autre 50 mcg/ml.

L'adjonction de xylocaïne rend les injections indolores et permet leur répétition à court intervalle chez le même sujet.

L'administration de la kanamycine par la voie sous-conjonctivale semble donc entraîner une bonne diffusion de cet antibiotique.

Tableau 14. — Concentrations dans l'humeur aqueuse (H. A.) et le vitré (H. V.) de l'œil du lapin, après injection sous-conjonctivale de 0,06 g de kanamycine pure ou diluée

Temps en heures après l'injection	Kanamycine 0,06 g pure		Kanamycine 0,06 g + xylo	
	H.A.	H.V.	H.A.	H.V.
1	45	1,8	100	8,8
1 1/2			100	6,2
2	20	3	33	3
3			34	1,6
6			8,9	2,4
12	2,5	2	5,1	2,5

IV. — MODES D'ADMINISTRATION POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Administration générale

Le sulfate de kanamycine est présenté sous forme de solution prête à l'injection. Par la voie intra-musculaire, la posologie est de 1 g par jour chez l'adulte à raison de 0,50 g matin et soir. Chez l'enfant, la posologie est de 20 mg par kilo de poids et par jour. La dilution dans la xylocaïne rend les injections indolores. Si l'effet thérapeutique doit être atteint, il l'est rapidement et une administration de courte durée est suffisante : la durée moyenne des traitements est de 5 jours.

2° Administration locale

La dilution de 0,50 g de produit dans 50 ml de sérum chloruré isotonique réalise une solution de kanamycine à 1 p. 100 qui peut être employée en *instillations*.

Pour les *injections sous-conjonctivales*, nous préconisons l'emploi de la solution de kanamycine diluée à 50 p. 100, par adjonction de 2 ml de xylocaïne à 2 p. 100, au contenu d'une ampoule dosée à 0,50 g de kanamycine. On injectera toutes les 12 ou 24 heures 1 ml en moyenne de ce mélange.

Le chloramphénicol majeur dont l'une action bactéricide capitale sur de nombreux germes, peut être employée en ophtalmologie, par la voie générale, en particulier associée à la pénicilline. Sa bonne tolérance locale, lorsqu'on l'utilise en instillations et en injections sous-conjonctivales, nous paraît être une qualité à retenir.

III. — LA NEOMYCINE

I. — Généralités

La néomycine a été découverte en 1949 dans les milieux de culture de *Streptomyces fradiæ*.

La forme utilisée en thérapeutique est le sulfate de néomycine, très soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques. Même en solution aqueuse, il est très stable.

L'activité thérapeutique de la néomycine est analogue à celle de la streptomycine et pourrait s'exercer sur les germes qui lui sont résistants, si sa toxicité pour le rein et la VIII[e] paire crânienne, n'interdisait en pratique courante son administration par voie parentérale.

La néomycine n'est donc qu'un antibiotique local.

II. — Bactériologie

Le spectre de la néomycine est large. Très comparable à celui de la kanamycine, il s'étend sur la plupart des micro-organismes gram-positifs et gram-négatifs et sur les mycobactéries. Les concentrations inhibitrices moyennes sur la plupart des germes sensibles sont inférieures ou égales à 10 mcg/ml.

Son mode d'action est bactéricide. La dose bactéricide est, en effet, voisine de la dose bactériostatique. Par ailleurs, la résistance des germes est lente et progressive. Les germes streptomycino-résistants restent souvent sensibles à la néomycine.

III. — Pharmacologie générale

Nous renoncerons à faire l'étude du cycle de la néomycine dans l'organisme puisque son emploi par la voie générale parentérale est actuellement interdit, du fait de sa toxicité.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

Le *collyre* à la néomycine à 0,35 p. 100 est très bien toléré localement et très peu sensibilisant pour le moment. Cela ne doit pas être une raison pour qu'on le prescrive de façon inconsidérée, car un emploi trop large de la néomycine risque de déclencher, un jour, de graves accidents d'intolérance et de provoquer l'apparition de souches résistantes.

Vogel et Leopold [136], étudiant la tolérance des tissus oculaires à la néomycine et sa pénétration, après application locale, sur l'œil du lapin, constatent qu'une *solution* contenant 2 p. 100 du produit a été appliquée sans dommage sur la cornée préalablement érodée de l'œil du lapin. Cette concentration, essayée sur l'œil humain, fut bien tolérée, une sensation de picotement mise à part. Une telle solution provoque une diffusion vers le segment antérieur de l'œil, mais ces auteurs ne rapportent aucun résultat de dosages.

Sorsby et Ungar [127] précisent qu'il n'y a pas selon eux de pénétration valable dans les milieux oculaires après instillation de collyre à la néomycine.

Un bain cornéen avec une solution à 2 p. 100 appliqué pendant cinq minutes sur l'œil du lapin provoque une concentration de néomycine égale seulement à 0,9 mcg/ml, deux heures après l'administration (Witzel et Ormsby [140]).

Pour Sorsby et Ungar l'usage de la *pommade* à la néomycine n'entraîne pas un taux valable dans les milieux oculaires.

Expérimentant sur le lapin, Witzel et Ormsby notent que *l'ionophorèse,* avec anode oculaire, solution à 1 p. 100 et courant de 2 mA, pendant cinq minutes, provoque des concentrations très élevées égales à 3,8 mcg/ml, 2 heures après l'application.

Les *injections sous-conjonctivales* [29] de néomycine sont très bien tolérées, dans la mesure où l'on injecte une solution non hypertonique, obtenue en dissolvant 0,15 g de produit dans au moins 3 ml d'eau bidistillée. Nous avons dosé la concentration en néomycine de l'humeur aqueuse et du vitré de l'œil du lapin entre 30 minutes et 11 heures après une injection sous-conjonctivale de 15 mg de néomycine-base. Comme solvants, nous avons utilisé l'eau, la xylocaïne à

1 p. 100, l'adrénaline à 1 p. 1 000 en dissolvant 0,15 g en moyenne dans 2 à 3 ml de liquide. Les résultats de nos dosages sont exposés dans le tableau 15.

Tableau 15. — Concentrations de néomycine dans l'humeur aqueuse (H. A.) et dans le vitré (H. V.) du lapin, après injection sous-conjonctivale de 15 mg de cet antibiotique dans un solvant variable

Intervalle de temps en heures après l'inj.	Solvant utilisé	Taux dans l'H. A. en mcg/ml de Néomycine-base	Taux dans l'H. V. en mcg/ml de Néomycine-base
1/2	Xylocaïne à 1 p. 100	10	0,2
3/4	Xylocaïne à 1 p. 100	12,5	0,5
1	Xylocaïne à 1 p. 100	12,5	0,15
1	Eau bidistillée	12,5	$\lll$ 0,1
1	Adrénaline à 1 p. 1000	12,5	$\lll$ 0,1
2 et 1/2	Xylocaïne à 1 p. 100	6,2	$\lll$ 0,1
4	Xylocaïne à 1 p. 100	3,1	$\lll$ 0,1
6	Xylocaïne à 1 p. 100	3,1	$\lll$ 0,1
6	Eau bidistillée	2,5	$\lll$ 0,1
6	Adrénaline à 1 p. 1000	3,1	$\lll$ 0,1
10	Xylocaïne à 1 p. 100	0,7	$\lll$ 0,1
11	Xylocaïne à 1 p. 100	traces	$<$ 0,1

Dans l'humeur aqueuse, on retrouve les taux les plus élevés dès la première heure après l'injection. La concentration se maintient à un niveau intéressant pendant 6 heures. L'utilisation de solvants différents donne des résultats comparables; en particulier, l'adrénaline ne provoque aucune augmentation de la diffusion en quantité ni en durée. Dans le vitré, la concentration de néomycine est faible et au maximum égale à 0,5 mcg/ml.

Witzel et Ormsby [140] ont trouvé 0,5 mcg/ml dans l'humeur aqueuse du lapin, 2 heures après une injection de 1,25 mg de néomycine dissous dans 0,25 ml d'eau distillée.

Utilisant une dose beaucoup plus élevée, égale à 500 mg, Sorsby et Ungar [127] ont constaté, dans l'humeur aqueuse, une concentration de plusieurs centaines de mcg/ml qui persiste pendant 16 heures. Ils ont également mesuré la concentration de néomycine dans la cornée. Elle est plus faible. Nous pensons que si l'administration de telles doses doit être répétée, il conviendrait de vérifier

préalablement l'intégrité des fonctions rénales et d'instituer une surveillance biologique et audiométrique.

L'utilisation de 3 ml de xylocaïne à 1 p. 100 comme solvant de 0,15 g de néomycine rend indolores chez l'homme des injections sous-conjonctivales de 1 ml de la solution obtenue. Aucune réaction immédiate ou secondaire n'est notée, chez des sujets différents, après des injections uniques ou répétées de doses variant de 15 à 75 mg, dilués dans 1 à 1,5 ml de xylocaïne à 1 p. 100. Ces injections sont remarquablement supportées.

Une heure après l'injection de 20 mg de néomycine, nous avons retrouvé 7,5 mcg/ml dans l'humeur aqueuse humaine.

Des *injections rétrobulbaires ou latérobulbaires* n'ont pas été étudiées expérimentalement avec la néomycine.

Le *dépôt direct* de poudre sur la cornée de l'animal provoque, selon Vogel et Leopold [136] des phénomènes à type de blépharospasme et de larmoiement. Les régions touchées prennent ensuite la fluorescéine pendant 24 heures sans autre complication.

Les *injections dans la chambre antérieure et dans le vitré* ont été étudiées expérimentalement, par ces mêmes auteurs, sur l'œil du lapin. Des injections d'une solution à 0,25 p. 100 de néomycine seraient très bien tolérées.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

La néomycine est employée sous forme de *collyre* à 0,35 p. 100. Dans les infections aiguës, cette solution sera instillée de façon répétée, à raison de 2 gouttes toutes les heures, ou même plus fréquemment encore. Dans les infections chroniques, on prescrira 2 gouttes trois ou quatre fois par jour à des intervalles réguliers. Présenté

en solution prête à l'emploi, ce collyre à la néomycine présente l'avantage d'une très longue durée de conservation.

Il n'existe pas de *pommade* à la néomycine pour usage ophtalmique.

Nous pensons que des *injections sous-conjonctivales* de l'ordre de 50 mg dilués dans 1 ml de xylocaïne à 1 p. 100 sont indolores et parfaitement tolérées. Elles peuvent être répétées deux ou trois fois par jour pendant plusieurs jours sans inconvénient.

Aucun auteur ne conseille *l'ionophorèse* en pratique courante.

Pour les *injections dans la chambre antérieure* et *dans le vitré,* Sédan [121] préconise l'utilisation de 0,15 ml d'une solution dosée à 2,5 mg/ml.

Par ailleurs, *l'association* néomycine-hydrocortisone est utilisée en ophtalmologie sous forme de collyre. La posologie est la même que celle du collyre ordinaire.

La toxicité de la néomycine empêche donc son utilisation par la voie générale, en injections intra-musculaires. Sa bonne tolérance locale, son large spectre, son activité bactéricide en font un des meilleurs antibiotiques locaux.

Le collyre à la néomycine présente plusieurs avantages : il est présenté prêt à l'emploi, très stable, bien toléré et efficace.

Par ailleurs, les injections sous-conjonctivales de la solution à 5 p. 100 nous paraissent appelées à remplacer les injections de pénicilline.

IV. — FRAMYCETINE

I. — Généralités

La framycétine (1) a été isolée en 1953 à partir des bouillons de culture de *Streptomyces decaris*.

Ses caractères physico-chimiques sont très voisins de ceux de la néomycine et comme celle-ci, la framycétine est un antibiotique local. Le sulfate de framycétine est le produit utilisé en pratique.

II. — Bactériologie

Tous ce qui a été dit dans le chapitre de la néomycine sur le spectre, le mode d'action, la résistance bactérienne et les associations est sensiblement valable pour la framycétine.

III. — Pharmacologie générale

Cette étude ne présenterait qu'un intérêt théorique puisque la toxicité de cette substance interdit son administration par la voie générale.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

Nous ne possédons aucune donnée sur la tolérance ou la diffusion oculaire de la framycétine utilisée en *instillations*, en *bains oculaires*, *pommades*, *ionophorèse* et *injections intra-oculaires*.

Par contre, nous avons étudié l'effet des *injections sous-conjonctivales*. Par cette voie, l'injection de 10 mg de la solution à 1 p. 100 est très bien tolérée par l'œil du lapin. Nous avons pu noter après une telle injection :

— 1/2 heure après :
dans l'humeur aqueuse : 6,2 mcg/ml.
dans l'humeur vitrée : $<$ 0,4 mcg/ml.

— 1 heure après :
dans l'humeur aqueuse : 3,8 mcg/ml.
dans l'humeur vitrée : $\leqslant$ 0,4 mcg/ml.

— 2 heures après :
dans l'humeur aqueuse : 2 mcg/ml.
dans l'humeur vitrée : $\leqslant$ 0,4 mcg/ml.

(1) « Soframycine ».

Chez l'homme, des injections uniques ou répétées de la solution de framycétine à 1 p. 100 sont bien tolérées. Elles n'ont jamais déclenché de réactions d'intolérance et sont rendues totalement indolores par l'adjonction de 50 p. 100 de xylocaïne à 1 ou 2 p. 100. Nous avons effectué seulement quelques injections avec une solution plus concentrée, dosée à 50 mg pour un ml de xylocaïne à 1 p. 100. Elles ont été également bien tolérées.

Avant nous, Ainslie et Henderson [2], ont effectué, chez le lapin, des injections sous-conjonctivales avec une solution beaucoup plus concentrée titrant 500 mg/ml. Un chémosis réactionnel important et durable fut constaté par ces auteurs, mais il ne s'ensuivit aucune lésion anatomique conjonctivale ou cornéenne.

Ensuite, des dosages faits 1 h 30 après l'injection de 1/2 ml contenant 250 mg, ont montré à ces auteurs des concentrations antibiotiques, dans l'humeur aqueuse, oscillant entre 10 et 40 mcg/ml.

En pratique, des injections sous-conjonctivales de doses allant de 50 à 100 mg nous paraissent recommandables, comme dans le cas de la néomycine.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

Il n'existe pas de *collyre simple* à la framycétine ni de *pommade* à usage ophtalmique.

Pour effectuer des *injections sous-conjonctivales,* on peut employer les ampoules dosées à 10 mg pour 1 ml ou plutôt le flacon de 100 mg.

La posologie est identique à celle de la néomycine.

Comme *forme associée,* citons le collyre framycétine-hydrocortisone dont la posologie est d'une goutte chaque heure, le premier et parfois le deuxième jour, puis une goutte quatre fois par jour les jours suivants.

C. — LES TETRACYCLINES

I. — Généralités

Les tétracyclines représentent aujourd'hui, comme les pénicillines, toute une famille antibiotique. Les trois substances classiques, *l'auréomycine*, la *terramycine* et la *tétracycline*, ont en effet en commun un noyau tétracyclique du type naphtacène dénommé « tétracycline ».

En 1948, fut isolée la première de ces substances l'*auréomycine*, découverte dans les milieux de culture d'un *Streptomyces aureofaciens*. Le produit officinal, le chlorhydrate de chlortétracycline est soluble dans certains solvants organiques mais insoluble dans l'éther et assez peu soluble dans l'eau. Sous forme cristallisée sèche, il est instable en solution aqueuse. Sa principale qualité réside dans l'étendue de son spectre et son défaut classique consiste dans sa mauvaise tolérance par le tube digestif.

La *terramycine* fut découverte en 1950 dans les cultures du *Streptomyces rimosus*. Le produit officinal est le chlorhydrate d'oxytétracycline. A l'état sec, la terramycine est particulièrement stable, mais en solution de pH 7, à la température ordinaire, la perte d'activité est de 50 p. 100 en sept jours. Cette oxytétrachcline présenta dès le début de son emploi l'avantage sur la chlortétracycline d'être relativement bien tolérée par le tube digestif.

La *tétracycline* (1) est préparée industriellement par déchloruration de l'auréomycine. Ce procédé fut mis au point en 1953, mais cet antibiotique a été également obtenu comme produit naturel extrait des cultures d'un *Streptomyces*. Les propriétés de solubilité du chlorhydrate, qui est la forme utilisée en pratique, sont sensiblement identiques à celles de la terramycine. Le tétracycline présente comme l'auréomycine et la terramycine les avantages d'un large spectre mais elle est relativement mieux tolérée par le tube digestif.

De nombreuses préparations de tétracycline ont été récemment proposées (2). Nous en retiendrons deux, particulièrement :

— la *déméthylchlortétracycline* (3), dont la meilleure absorption intestinale permettrait une réduction de la posologie;

— la *pyrrolidino-méthyl-tétracycline* plus soluble dans l'eau que les autres tétracyclines et administrable par voie intraveineuse.

II. — Bactériologie

Les tétracyclines ont des spectres antibiotiques très comparables et très étendus, qui comprennent les cocci et bâtonnets gram-positifs,

(1) « Sanclomycine », « Tétracyne ».
(2) « Hexacycline ».
(3) « Mexocine ».
(4) « Transcycline ».

de nombreuses bactéries gram-négatives, les rickettsia et les gros virus qui leur sont apparentés (Welsch [139]). Mais elles n'ont aucune action sur les virus, les protozoaires ou les champignons et peu d'action sur le bacille pyocyanique et le proteus. Les germes sensibles sont inhibés *in vitro* par 1,5 mcg/ml. L'activité de la tétracycline proprement dite sur le virus de l'herpès simple est admise par Hallet et Leopold [70]. Ces antibiotiques exercent surtout une action bactériostatique.

L'acquisition de résistance microbienne aux tétracyclines est lente, de type pénicillinique. De plus, pour les bactéries gram-négatives, il existe une résistance croisée entre les tétracyclines et le chloramphénicol [99]. Ce fait suggère l'existence d'un mécanisme d'action antibiotique analogue et autorise à rapprocher les tétracyclines et le chloramphénicol. Il vaut donc mieux, en pratique, éviter leur association. Par contre il semble que l'association avec une pénicilline ou un antibiotique du groupe de l'érythromycine puisse être préconisée.

III. — Pharmacologie générale

Après ingestion, les tétracyclines sont absorbées par la muqueuse intestinale, mais une forte proportion n'est pas résorbée et est éliminée par les matières fécales. Il est important de remarquer que l'augmentation de la dose au-dessus de 1 g, en une fois, n'accroît pratiquement pas l'absorption. La voie parentérale donne à dose égale des concentrations sanguines très supérieures à celles obtenues par la voie orale, mais l'utilisation des tétracyclines par cette voie n'est pas recommandée en pratique courante.

La diffusion des tétracyclines dans l'organisme est très bonne : les taux sanguins atteignent leur maximum entre la 3e et la 4e heure qui suit l'ingestion. Des doses répétées toutes les 6 heures permettent de maintenir en permanence chez l'homme un niveau antibiotique dans les humeurs (Welsch [139]). La traversée des méninges par la tétracycline est, selon Turpin et Velu [134] supérieure à celle de la chlortétracycline et de l'oxytétracycline. L'excrétion de ces substances est surtout urinaire mais également biliaire.

Les accidents rencontrés sont de plusieurs ordres. Les manifestations toxiques survenant chez l'homme au cours du traitement par les tétracyclines se limitent généralement à des phénomènes digestifs.

Les tétracyclines peuvent être responsables de phénomènes allergiques à manifestations essentiellement cutanées, mais elles provoquent surtout des troubles de déséquilibre bactérien dans le tube digestif par disparition des espèces sensibles et pullulation des espèces insensibles, en particulier des levures et de certains staphylocoques normalement peu virulents.

Les tétracyclines sont enfin responsables d'incidents locaux lorsqu'on les administre en injections sous-cutanées ou intramusculaires, mêmes associées à la procaïne.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Voie générale

1. — *Auréomycine*

Des expériences effectuées sur le lapin par de Roeth [45], Bellows [13] et des dosages sur l'œil humain

effectués par Saubermann [119], on peut conclure que l'auréomycine franchit très mal la barrière hémato-oculaire. Les taux obtenus sur l'œil, non enflammé, sont inférieurs à la concentration inhibitrice moyenne.

2. — *Terramycine*

Sur le lapin, Linnen [87], administrant 1 g/kg *per os*, ne retrouve dans l'humeur aqueuse que 0,47 mcg/ml. Cannon et Leopold [30] constatent que l'administration de 50 mg/kg, par la même voie, n'entraîne aucune quantité décelable dans les milieux oculaires entre 1 et 6 heures après l'ingestion, tandis que l'injection intra-veineuse de terramycine à la dose de 50 mg/kg aurait entraîné, 30 minutes après, 9 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, ce taux s'annulant d'ailleurs dès la 2e heure. Sorsby et Ungar [130] déclarent également que l'administration de terramycine par la voie générale donne des concentrations intra-oculaires insuffisantes du point de vue thérapeutique, sur des yeux traumatisés ou infectés expérimentalement. Dans ces cas, 100 mg/kg par la voie orale engendrent dans l'humeur aqueuse 1,40 à 2,80 mcg/ml.

Les dosages dans les yeux humains effectués par Saubermann [119] s'opposent, dans une certaine mesure, aux résultats des expériences sur l'animal. L'administration par la voie buccale d'une dose unique massive de 2,5 g de terramycine montre que cet antibiotique franchirait la barrière hémato-aqueuse. En effet, Saubermann retrouve alors 9 et 16 heures après, des taux de 0,80 et 3,90 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 1,26 et 1,85 mcg/ml dans l'humeur vitrée. Mais une telle posologie nous semble formellement déconseillée en pratique courante.

3. — *Tétracycline*

Hallet et Leopold [70], effectuant sur le lapin des injections intra-veineuses de 50, 100, 150 mg de tétracycline, ont comparé les taux dans le sang d'une part et dans la cornée, l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée d'autre part, en opérant sur des yeux intacts ou infectés expérimentalement. Seule la dose de 150 mg a provoqué des concentrations intéressantes à la première heure : 7 mcg/ml au maximum dans l'humeur aqueuse et le double dans le cas de l'œil préalablement infecté. Après injection

de 50 et 100 mg, tous les résultats sont pratiquement nuls, malgré des concentrations sanguines très élevées et dangereuses.

Les dosages effectués sur des yeux humains par Saubermann [119] corroborent en pratique les résultats de l'expérimentation animale. Après administration intraveineuse de 0,50 g cet auteur mesure seulement 0,22 mcg/ml dans l'humeur aqueuse ainsi que dans le vitré de l'œil non enflammé et 3,30 mcg/ml dans l'humeur aqueuse contre 1,20 mcg/ml dans le vitré dans le cas d'un œil enflammé. Une dose unique de 2,50 g *per os* provoque des taux du même ordre : 0,79 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 0,28 mcg/ml au maximum dans l'humeur vitrée d'yeux intacts.

Essayant la *pyrrolidino-méthyltétracycline*, cette nouvelle formule de tétracycline, réservée à l'administration intra-veineuse, Knothe et Mahler [72] injectent chez le chien 20 mg/kg de produit. Ils constatent des taux sériques en moyenne dix fois supérieurs à ceux qu'engendre une dose équivalente de tétracycline *per os*. Dans l'humeur aqueuse, le taux se maintient entre 0,86 et 0,96 mcg/ml de la troisième à la neuvième heure, tandis qu'il est de 0,2 mcg/ml environ lors de l'administration d'une même dose par voie orale.

2° Voie locale

1. — *Collyres et bains oculaires*

Les solutions des tétracyclines dosées à 0,50 ou 1 p. 100 provoquent très rarement des réactions allergiques.

a) *Auréomycine :* Sur l'œil du lapin l'instillation de collyre à 0,50 p. 100 ne permet pas, selon Bellows [13] d'obtenir une concentration thérapeutique dans l'humeur aqueuse. Après application d'un bain pendant 60 minutes, sur la cornée intacte, la concentration antibiotique dans l'humeur aqueuse est nulle. Par contre, dans le cas d'ulcération cornéenne importante, les taux dans l'humeur aqueuse atteignent 80 mcg/ml.

Les dosages de Saubermann [119] sur les yeux humains ont montré que l'instillation d'une goutte, répétée

toutes les deux minutes, pendant 90 minutes, ne permet pas de détecter l'antibiotique dans les milieux oculaires.

b) *Terramycine :* De même Cannon, Nichols et Leopold [30] ne notèrent sur l'œil du lapin aucune pénétration dans l'humeur aqueuse à travers la cornée normale après instillations de gouttes d'une solution de terramycine à 0,5 et 2,5 p. 100 répétées toutes les cinq minutes pendant 30 minutes. Douvas [46] baignant la cornée du lapin pendant cinq minutes avec une solution de terramycine à 0,5 p. 100, n'obtient aucune concentration dans l'humeur aqueuse. Toutefois, en cas d'abrasion de la cornée, il observe 30 minutes plus tard une concentration de 28 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

Tel n'est pas l'avis de Lepri et Sicca [85] qui déclarent qu'après instillation locale de terramycine sur des cornées intactes ou érodées, on ne peut trouver chez le lapin aucune trace de cet antibiotique dans l'humeur aqueuse.

c) *Tétracycline :* Hallet et Leopold [70] appliquant sur l'œil du lapin une goutte de solution de tétracycline à 2,5 p. 100 toutes les dix minutes pendant 1 heure, déterminèrent les concentrations antibiotiques suivantes : lorsque la cornée est normale, les taux sont de 10 mcg/ml dans la cornée, 2 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et nuls dans le vitré; lorsque la cornée est ulcérée, les taux sont égaux à 35 mcg/ml dans la cornée, 14 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et nuls dans le vitré. Un bain cornéen appliqué pendant cinq minutes provoque l'apparition de taux un peu plus élevés, surtout dans la cornée.

D'une façon générale, si l'administration des tétracyclines sous forme de collyres est actuellement bien tolérée, elle ne permet pas une grande pénétration de l'antibiotique dans l'œil du lapin, en l'absence d'une lésion cornéenne.

2. — *Pommades*

Les préparations dosées à 1 p. 100 sont très bien tolérées. Selon Hallet et Leopold, l'application d'une pommade à la terramycine à 0,1 et 3 p. 100 n'entraîne aucune pénétration à travers la cornée normale. Bien qu'aucune expérience ne relate le même fait pour l'auréomycine et la tétracycline, il est permis de penser qu'il en est de même pour ces dernières.

3. — *Ionophorèse*

Bellows [13] constate que cette méthode est irritante pour la cornée du lapin mais que l'application de la cathode sur un bain de borate d'auréomycine à 0,50 p. 100 permet d'obtenir une concentration thérapeutique avec une irritation minime de la cornée.

Witzel et Ormsby [140] ont étudié les trois tétracyclines usuelles. Ils appliquent la cathode ou l'anode sur un bain cornéen d'une solution dosée à 2 p. 100 pendant cinq minutes, sous une intensité de 2,5 m A. Avec l'auréomycine et la terramycine, la pénétration oculaire est plus faible qu'avec la tétracycline. Mais avec celle-ci, ces auteurs constatent que l'ionophorèse ne provoque pas, dans l'humeur aqueuse, un taux supérieur à 0,12 mcg/ml.

4. — *Injections sous-conjonctivales*

a) *Auréomycine :* Selon de nombreux auteurs, Sorsby et Ungar [130], De Roeth [45], Bellows [13], les injections sous-conjonctivales d'auréomycine sont particulièrement irritantes. Les doses très faibles qui seraient bien tolérées ne provoquent pas des concentrations intraoculaires valables.

b) *Terramycine :* Nous avons pu constater que l'injection sous-conjonctivale de 0,5 ml d'une solution à 1 p. 100, obtenue en utilisant le nécessaire à injections intramusculaires, déclenche chez le lapin des réactions le plus souvent violentes, sans apparition toutefois d'escarres conjonctivales, comme l'a signalé Miller [98].

Cependant, selon Cannon, Nichols et Leopold [30], les injections sous-conjonctivales de 0,05 ml de solution dosée à 5 p. 100 seraient bien tolérées.

D'après Azzolini et Faldi [10], l'injection sous-conjonctivale de la solution à 0,5 p. 100 est également bien tolérée.

Mais, comme Sorsby et Ungar [130], nous estimons que les injections de terramycine sont trop irritantes pour être préconisées.

c) *Tétracycline :* Les solutions ne dépassant pas la concentration de 0,5 p. 100 sont bien tolérées en injections sous-conjonctivales, selon Hallet et Leopold [70]. Ces auteurs, injectant 5 mg d'une solution à 1 p. 100 constatent 1 heure après sur l'œil normal du lapin 19 mcg/ml dans la cornée, 6 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 3 mcg/ml dans l'humeur vitrée. Si la cornée a été préalablement érodée, les taux sont très supérieurs : 88 mcg/ml dans la cornée, 37 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 5 mcg/ml dans l'humeur vitrée. Ces taux tendent à s'annuler dès la 4e heure sauf dans la cornée.

Les injections sous-conjonctivales d'une solution dosée à 0,5 p. 100 de tétracycline semblent donc être les seules qui puissent être préconisées si l'emploi d'une tétracycline paraît nécessaire dans la lutte contre une infection oculaire à germes sensibles.

5. — *Injections intra-oculaires*

Les injections d'une tétracycline dans la chambre antérieure ou dans le vitré nous paraissent très dangereuses. Cependant, des injections de 0,2 ml contenant 0,5 mg/ml ne présenteraient pas d'effet nocif selon Capalbi et Venturi [32] et Azzolini et Faldi [10] qui déclarent injecter jusqu'à 1 mg de terramycine sans incidents.

Hallet et Leopold [70] recommandent de ne pas dépasser la concentration de 1 mg/ml pour les injections intravitréennes de tétracycline.

De cette vue d'ensemble sur la pharmacologie oculaire des tétracyclines, on doit retenir que la tétracycline proprement dite semble avoir la meilleure diffusion oculaire.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Administration générale

La voie orale doit être en général préconisée. Les tétracyclines usuelles sont présentées sous forme de dra-

gées, de comprimés, de poudre orale, de suspensions buvables aromatisées pour thérapeutique infantile et de sirop. La posologie chez l'adulte est de 1 à 3 g par jour selon le produit utilisé et la gravité de l'infection. Chez l'enfant, la dose moyenne est de 20 à 50 mg par kilo et par jour.

Si l'amélioration clinique n'est pas obtenue en trois jours, il est inutile de poursuivre l'administration des tétracyclines. Par contre, si le résultat recherché est atteint, ces antibiotiques n'étant que bactériostatiques, il y aura lieu de continuer à les prescrire encore pendant 48 heures pour ne pas courir le risque du réveil de germes persistants.

Les *injections intramusculaires* parfois mal tolérées ne seront utilisées que de façon exceptionnelle.

La voie intraveineuse, utile pour certains traitements d'attaque intense, doit être complétée puis remplacée dès que cela est possible, par la voie orale.

2° Administration locale

1. — *Collyres*

L'auréomycine, la terramycine et la tétracycline sont présentées à des concentrations variables. Il est intéressant de savoir que les concentrations supérieures à 1 p. 100 sont assez mal tolérées par la conjonctive.

Toutes ces solutions présentent l'inconvénient de perdre leur efficacité huit jours en moyenne après leur préparation, qui se fait donc de façon extemporanée.

La posologie est fonction de la gravité de l'infection; elle va de 1 ou 2 gouttes chaque heure à trois instillations quotidiennes, pendant une période qui ne doit pas être inférieure à cinq jours.

2. — *Pommades*

L'auréomycine, la terramycine et la tétracycline sont présentées en pommades à 1 p. 100 pour usage ophtalmique.

Deux à six applications par 24 heures sont nécessaires.

3. — *Injections sous-conjonctivales*

Les injections d'auréomycine, terramycine et tétracycline, même à faibles doses, sont à déconseiller.

4. — *Injections intraoculaires*

Ne nous paraissent pas recommandables.

5. — *Aérosols*

Miller [97], promoteur de cette méthode en ophtalmologie, conseille de les effectuer avec la solution à 0,50 p. 100 d'auréomycine pendant vingt minutes.

3° Associations

1. — *Générales*

Elles sont multiples et se font avec la sulfaguanidine, la phénoxy-méthyl-pénicilline (1), l'oléandomycine (2), la nystatine et la vitamine C.

2. — *Locales*

L'auréomycine est associée à la pénicilline G et à la streptomycine sous forme de collyre et pommades ophtalmiques triantibiotiques.

La terramycine est associée à l'hydrocortisone en une suspension ophtalmique huileuse.

Les tétracyclines constituent actuellement un groupe de médicaments très utilisés dans le domaine de la thérapeutique anti-infectieuse, mais leur emploi doit inciter à une certaine prudence en raison des réactions digestives secondaires qu'elles sont susceptibles de provoquer. De plus, l'usage excessif de ces antibiotiques semble parallèle à l'augmentation du nombre d'infections à staphylocoques résistants et à germes gram-négatifs (Welsch [139]).

En ophtalmologie, les tétracyclines sont présentées sous forme de solutions et de pommades très bien tolérées et efficaces.

(1) « Pénétracyne ».

(2) « Tétracyne-Oléandomycine ».

D. — LE CHLORAMPHENICOL

I. — Généralités

La chloromycétine a été découverte en 1947 dans les milieux de culture de *Streptomyces venezuelae*.

La structure de sa molécule relativement petite, de poids moléculaire égal à 323, a été rapidement établie. C'est le D-thréo I-p-nitrophényl. 2. dichloracétamido propanediol 1,3. Premier antibiotique majeur dont la synthèse fut relativement facile, le produit utilisé aujourd'hui est préparé par voie chimique; c'est le chloramphénicol (1). Peu soluble dans l'eau, très soluble dans les solvants organiques, il donne des solutions aqueuses titrant jusqu'à 0,25 p. 100 au maximum.

Cette solubilité dans l'eau peut être accrue par l'adjonction de polyéthylène-glycol. Ces solutions aqueuses sont très stables à la température ordinaire.

Venant après la pénicilline et la streptomycine, cet antibiotique s'est imposé grâce à son très large spectre et à la commodité de son administration par voie orale.

II. — Bactériologie

Le spectre du chloramphénicol a l'avantage d'être étendu. Cet antibiotique est particulièrement actif sur les bacilles gram-négatifs et, de façon discutée, sur le virus du trachome.

De plus, le chloramphénicol trouve encore de fréquentes indications dans le traitement des infections à germes gram-positifs ou gram-négatifs dont les souches responsables sont résistances aux autres antibiotiques.

Signalons par contre l'insensibilité du *Peudomonas aeruginosa* (pyocyanique), des levures, des protozoaires et des virus vrais.

L'activité antimicrobienne du chloramphénicol est essentiellement bactériostatique.

L'apparition de résistance microbienne en cours de traitement est très rare. *In vitro*, la résistance acquise est du type pénicillinique et procède par étape. De plus, il peut exister une résistance croisée entre le chloramphénicol et les tétracyclines (Monnier [101]).

La synergie ou l'antagonisme de l'association du chloramphénicol et des autres antibiotiques majeurs est un problème qui a donné lieu à de nombreux travaux expérimentaux : leurs conclusions peu concordantes doivent être transposées avec une extrême prudence sur le plan de la thérapeutique clinique.

(1) « Tifomycine ».

III. — Pharmacologie générale

Après administration du chloramphénicol par voie buccale l'absorption est rapide. La concentration sanguine maximum est obtenue en 2 heures. Le taux sanguin diminue lentement et tombe à 50 p. 100 de sa valeur initiale dès la 6e heure, d'où la nécessité d'une administration fractionnée. Par la voie rectale, l'absorption serait satisfaisante, mais il existerait de grandes différences individuelles de résorption.

La diffusion tissulaire du chloramphénicol est bonne. Particulièrement intéressante est la propriété qu'il possède de pénétrer dans le L.C.R. où la concentration atteint le tiers de celle qui est réalisée dans le sang si les méninges sont normales, et la moitié si elles sont enflammées.

Son élimination se fait par voie essentiellement urinaire et accessoirement biliaire, sous une forme en majeure partie inactive.

On admet actuellement que le chloramphénicol est une substance peu toxique, en dépit de la présence du noyau nitro-benzène dans sa molécule.

Les accidents toxiques les plus redoutables sont les cas d'anémie aplastique : ils sont heureusement exceptionnels. Il est cependant prudent d'éviter d'employer cet antibiotique chaque fois que l'on peut redouter une certaine fragilité sanguine.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Voie générale

Chez le lapin, l'administration de chloramphénicol en *injections intramusculaires* à la dose de 50 mg/kg de poids (équivalent de 3,5 g chez l'homme) nous a donné les résultats suivants : 2 heures 30 et 4 heures après de telles injections, les taux dans le sang, l'humeur aqueuse et le vitré sont inférieurs à 1,6 mcg/ml.

De même Witzel et Ormsby [140] après administration d'une dose identique ne trouvent, 2 heures après, que 4 mcg/ml dans le sérum et 1,5 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

Ces résultats constituent à nos yeux un argument de plus contre l'emploi du chloramphénicol par la voie intramusculaire.

La *voie intraveineuse* permet d'obtenir des concentrations beaucoup plus élevées. Leopold et Nichols [82] constatent, 30 minutes après l'administration de 50 mg/kg :

— Dans l'humeur aqueuse : 22 à 30 mcg/ml
— Dans l'humeur vitrée : 5 à 7 mcg/ml
— Dans le sang : 15 mcg/ml

Ces résultats s'opposent quelque peu à ceux de Furgiuele [62], qui, administrant 50 mg/kg de poids, dose seulement 45 minutes après :

— Dans l'humeur aqueuse : 6 mcg/ml
— Dans l'humeur vitrée : 1,6 mcg/ml
— Dans le sang : 10 mcg/ml

Ces derniers chiffres concordent davantage avec ceux qu'apportent Sorsby et Ungar [130] qui, après l'administration d'une dose identique, constatent des concentrations similaires et jugent que l'administration générale ne peut, en pratique, produire des taux élevés dans l'humeur aqueuse; de ce fait, il est peu probable à leur avis qu'une infection intraoculaire puisse être contrôlée par l'administration générale.

Lors de l'administration, par voie orale, de 0,50 g de cet antibiotique à des lapins pesant de 3 à 4 kg Leopold et Nichols, dosant le chloramphénicol entre 2 heures et 6 heures après, constatent des taux élevés dans l'humeur aqueuse et le vitré. Mais une telle dose sur la base pondérale correspond approximativement à une dose unique de 9 g chez l'homme. Ces résultats ont donc peu de valeur pratique.

Par contre Furgiuele constate que le chloramphénicol donné *per os*, à la dose de 45 mg/kg, équivalant chez l'homme à une dose unique de l'ordre de 3 g ne pénètre 1 heure après ni dans l'humeur aqueuse, ni dans le vitré, malgré un taux sanguin de 20 mcg/ml. Une dose de 85 mg/kg, qui, sur la base pondérale, correspond environ à 6 g chez l'homme, engendre seulement un taux de 4,0 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et rien dans le vitré, à la 4e heure, malgré un taux sanguin égal à 16 mcg/ml.

Chez un *homme* de 72 kg, nous avons constaté 3 heures après l'administration de 1 g de chloramphénicol *per os* :

— Dans l'humeur aqueuse : 2,2 mcg/ml
— Dans le sang : 15,6 mcg/ml

Saubermann [119] administrant en une fois 2,5 g *per os*, constate, sur les yeux normaux, des taux élevés allant jusqu'à 11,25 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 5,62 mcg/ml dans le vitré; sur des yeux pathologiques, des taux atteignant 30 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 15 mcg/ml dans le vitré.

De tous les antibiotiques administrés par la voie générale, c'est le chloramphénicol qui, selon cet auteur, possède la meilleure pénétration dans les milieux oculaires.

De même, d'après Abraham et Burnett [1], le chloramphénicol franchit très bien la barrière hémato-aqueuse. Expérimentant sur des yeux porteurs de cataracte, ils administrent une dose initiale de 3 g *per os* puis 1 g toutes les 6 heures. Les taux sanguins consécutifs se maintiennent entre 30 et 40 mcg/ml. Les taux dans l'humeur aqueuse première sont en moyenne égaux à 52 p. 100 des taux sanguins. Ils concluent qu'une posologie moyenne de 0,5 g toutes les 4 heures, produisant une concentration sanguine de l'ordre de 9 mcg/ml provoque, même sur l'œil non enflammé, une concentration inhibitrice dans l'humeur aqueuse, ce qui atteste une excellente diffusion.

Selon Davson [41] enfin, le rapport de distribution humeur aqueuse-sang, pour un taux sanguin constant est de l'ordre de l'unité.

2° Voie locale

Le *collyre* au chloramphénicol à 0,40 p. 100 est particulièrement bien toléré. Il arrive cependant que quelques jours après la mise en service du flacon, un collyre initialement bien supporté provoque des picotements plus ou moins intenses, mais, nous avons pu vérifier que l'activité antibiotique n'est pas modifiée, même plusieurs semaines, après la date d'ouverture d'un flacon.

Des prélèvements d'humeur aqueuse et de vitré, effectués sur des yeux de lapin, 30 minutes après l'instillation d'une goutte d'un collyre à 0,40 p. 100, toutes les 2 minutes pendant 20 minutes, ont permis d'effectuer des dosages qui nous ont donné des résultats négatifs ou inférieurs à 1,6 mcg/ml.

Par contre, selon Leopold et Nichols [82], après instillation d'une solution aqueuse à 0,25 p. 100, la cornée se

laisserait bien traverser par le chloramphénicol. De plus, l'érosion ou l'inflammation de la cornée favoriseraient le passage de l'antibiotique. Ainsi, selon ces auteurs, les concentrations engendrées dans l'humeur aqueuse peuvent atteindre, dans le cas d'une cornée normale : 14 mcg/ml 1 heure après l'instillation, et 22 mcg/ml au bout du même laps de temps dans le cas où la cornée a été préalablement érodée.

Mais après un *bain cornéen* avec une solution à 25 p. 100 pendant 5 minutes, Witzel et Ormsby [140] retrouvent 2 heures après seulement 1,5 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

Aucun dosage effectué sur l'œil humain après instillation ou bain cornéen de chloramphénicol n'est rapporté dans la littérature.

Leopold et Nichols affirment que l'application d'une *pommade* au chloramphénicol à 0,5 p. 100 sur l'œil du lapin permet de déceler des concentrations d'antibiotique semblables à celles qu'engendre l'instillation du collyre, même si la cornée est normale.

Selon ces mêmes auteurs, l'*ionophorèse*, avec cathode oculaire, sur un bain à 0,25 p. 100 pendant 5 minutes, traversé par un courant de 3 mA permet, de déceler 20 minutes après l'application 15 à 28 mcg/ml dans l'humeur aqueuse du lapin.

Par contre, Witzel et Ormsby [140], opérant dans des conditions semblables, suivies d'un prélèvement 2 heures après seulement, ne retrouvent que 1,3 mcg/ml. Cette différence est peut-être due, en partie, au fait que dans le premier cas il existerait quelques altérations cornéennes après l'expérience, comme le signalent les auteurs. Ainsi, dans le cas du chloramphénicol, l'ionophorèse ne semble pas donner des taux intraoculaires plus hauts que les bains cornéens. Cela s'explique par le fait que le chloramphénicol n'est pas ionisable.

Des *injections sous-conjonctivales* peuvent être effectuées soit avec une solution aqueuse de chloramphénicol, dosée à 0,25 p. 100, qui n'est pas commercialisée actuellement, soit avec une solution aqueuse dosée à 0,40 et 1 p. 100 contenant 10 p. 100 de polyéthylène-glycol, soit avec le chloramphénicol-suspension à usage chirurgical.

Chez le lapin, des injections de 2 mg de chloramphénicol sous forme de 0,5 ml du soluté injectable de chloramphénicol à 0,40 p. 100 sont parfaitement tolérées, mais les taux observés dans l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée, de 30 minutes à 6 heures après, sont tous inférieurs à 1,6 mcg/ml. De même, l'injection de 40 mg de la suspension à usage chirurgical dosée à 0,25 g pour 3 ml, est bien tolérée par l'œil de l'animal mais les résultats de nos dosages sont également négatifs.

Utilisant une solution à faible dosage, Witzel et Ormsby deux heures après une injection de 2,5 mg ne trouvent que 2,6 mcg/ml, dans l'humeur aqueuse, tandis que Sorsby et Ungar [130], employant une suspension dosée à 15 p. 100, constatent qu'elle est très mal supportée par la conjonctive. Les taux engendrés dans l'humeur aqueuse entre 2 et 6 heures après l'injection varient alors, en moyenne, de 25 à 5 mcg/ml. Ces auteurs auraient également dosé le chloramphénicol dans les tissus oculaires, où ils constatent, sauf dans le cristallin, des concentrations très élevées.

Chez l'homme : les injections, avec le soluté à 0,40 p. 100, nous ont paru beaucoup mieux tolérées que les injections de suspension. Saubermann [119] effectuant des dosages, 2 heures après l'injection sous-conjonctivale de 20 mg sous forme de solution aqueuse dosée à 1 p. 100 et contenant du polyéthylène-glycol, constate un taux de 8,12 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et rien dans le vitré.

Ces injections sous-conjonctivales de chloramphénicol ne semblent pas très intéressantes théoriquement sur le plan thérapeutique. En effet, il n'est pas recommandé de les pratiquer avec la suspension à usage chirurgical, assez mal toléré, et dont l'injection ne nous a pas paru provoquer une diffusion intéressante dans les milieux oculaires. Quant au soluté injectable dosé à 0,40 p. 100 comme le collyre, il est

sans doute trop peu concentré car il n'entraîne pas une diffusion satisfaisante.

Selon Leopold et Nichols [82] l'*injection intracamérulaire,* chez le lapin, de 0,3 ml de solution à 0,25 p. 100 déclenche une réaction irienne, tandis que selon Centanni [34] de telles injections seraient bien tolérées, même par l'œil humain.

L'*injection intravitréenne* est également déconseillée par Leopold et vantée par Centanni.

Ces résultats, obtenus par différents auteurs, souvent peu concordants, s'expliquent pour une bonne partie par le fait que ceux-ci n'ont pas tous utilisé la même méthode de dosage. C'est surtout dans le cas du chloramphénicol, pour lequel les procédés de dosages chimiques ou bactériologiques sont variés, que nous avons trouvé un tel désaccord entre les différents expérimentateurs.

V. — MODES D'ADMINISTRATION POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Administration générale

L'administration de chloramphénicol se fait, habituellement, par la *voie orale.* On utilise les dragées, chez l'adulte et la poudre aromatisée au palmitate de chloramphénicol et le sirop chez l'enfant. La posologie est de 50 mg par kg et par jour, ou même moins, pour l'adulte, soit 2 à 3 g répartis en 4 à 6 prises. Une dose d'attaque initiale de 3 g nous semble généralement contre-indiquée. Chez l'enfant, on peut donner jusqu'à 100 mg par kg et par jour.

La *voie rectale* est réservée au traitement d'infections bénignes. La posologie est la même que celle de la voie orale.

La *voie intramusculaire* est utilisée quand la voie digestive ne peut l'être. La posologie reste la même, mais répartie en deux injections par jour, seulement.

Le chloramphénicol n'étant que bactériostatique, la durée du traitement par la voie générale doit, au minimum, être de 10 jours en cas d'infection aiguë et doit se prolonger davantage en cas d'infection chronique.

2° Administration locale

Le *collyre* est une solution aqueuse à 0,40 p. 100 ou 1 p. 100, contenant 10 p. 100 de polyéthylène-glycol. La posologie, dans les infections aiguës, est de 1 ou 2 gouttes chaque heure le premier jour du traitement et plusieurs fois par jour, ensuite, pendant une semaine. Dans les infections chroniques, la fréquence des instillations peut être réduite à 3 ou 4 par jour.

La *pommade,* dosée à 1 p. 100, sera appliquée 2 ou 3 fois par jour, ou le soir seulement selon le cas.

Pour les *injections sous-conjonctivales,* le soluté injectable de chloramphénicol à 0,40 p. 100 est présenté en ampoules de 1 ml prêtes à l'emploi. Ces injections sont peu utilisées en pratique. 2 ou 3 injections par 24 heures pendant plusieurs jours constituent la posologie curatrice habituelle. Certains préfèrent les injections de chloramphénicol suspension bien que l'usage de ce produit en injections sous-conjonctivales ne soit pas recommandé.

Les *injections intraoculaires* nous paraissent formellement déconseillées avec la solution dont on dispose. Les solutions à 0,25 p. 100 sans polyéthylène-glycol, hors commerce, pourraient seules être utilisées à la rigueur.

3° Associations

a) *Générales :* L'association à la pénicilline réalise une antibiothérapie très peu toxique et particulièrement efficace.

b) *Locales :* Le collyre chloramphénicol-sulfacétamide, association de 0,40 ou 1 p. 100 de chloramphénicol à 10 p. 100 de sulfacétamide sodique, constitue une préparation très efficace, mais douloureuse lors de l'instillation. Le collyre chloramphénicol-bleu de méthylène-procaïne est une association bactéricide et sédative, mais il ne doit pas être instillé pendant plus d'une quinzaine de jours consécutifs.

Le chloramphénicol demeure malgré son ancienneté un des antibiotiques les plus importants du fait de son spectre étendu et de sa bonne diffusion dans l'organisme

après administration par voie buccale. Des accidents sanguins, exceptionnels, ont cependant bien diminué son prestige. On ne doit pas l'employer pour traiter une infection bénigne. Mais en face d'une infection endoculaire grave dont le germe responsable n'est pas encore identifié, ce qui permettrait éventuellement d'administrer un antibiotique électif, le chloramphénicol reste un antibiotique précieux.

Le chloramphénicol, en effet, semble franchir aussi bien la barrière hémato-aqueuse que la barrière méningée. Pour l'usage local, seul le collyre nous paraît intéressant.

E. — LES ANTIBIOTIQUES DU GROUPE DE L'ERYTHROMYCINE

I. — ERYTHROMYCINE

I. — Généralités

L'érythromycine est un antibiotique isolé en 1952 des cultures de *Streptomyces erythreus*.

L'érythromycine-base (1) est l'érythromycine A de poids moléculaire : 734, très soluble dans la plupart des solvants organiques moyennement soluble dans l'éther et très peu soluble dans l'eau. L'érythromycine-base à l'état sec est stable au moins 18 mois à la température de 50°.

Le propionate d'érythromycine (2) et l'éthylcarbonate d'érythromycine sont stables en milieu acide, à l'inverse de l'érythromycine-base et du stéarate d'érythromycine.

L'érythromycine est surtout un agent bactériostatique. Cet antibiotique majeur est relativement bien toléré par le tube digestif car il modifie peu la flore intestinale.

II. — Bactériologie

Le spectre de l'érythromycine ressemble à celui de la pénicilline puisqu'il couvre surtout les germes gram-positifs; mais il s'étend aussi à quelques bactéries gram-négatives et à certains virus. Les germes sensibles à l'érythromycine sont généralement inhibés par des concentrations inférieures à 1 mcg/ml.

Le mode d'action de l'érythromycine est surtout bactériostatique.

La résistance microbienne est généralement du type pénicillinique mais parfois relativement rapide, notamment dans le cas du staphylocoque. Il n'y a pas de résistance croisée entre l'érythromycine et les autres antibiotiques usuels, en particulier la pénicilline. Par contre, la résistance croisée est fréquente entre l'érythromycine et les autres macrolides (spiramycine et oléandomycine).

III. — Pharmacologie générale

Le cycle de l'érythromycine ressemble à celui des tétracyclines et du chloramphénicol. Chez l'homme, l'absorption intestinale de cet

(1) « Erythrocine ».

(2) « Propiocine ».

antibiotique est satisfaisante; il est nécessaire cependant de protéger l'érythromycine-base pendant la traversée de l'estomac par revêtement des dragées avec un enrobage approprié. Elle est rapidement résorbée à partir des portions supérieures de l'intestin grêle et des concentrations sanguines de l'ordre de 2 mcg/ml sont facilement obtenues et maintenues par des prises de 500 mg répétées toutes les 6 heures. Elle diffuse dans la plupart des tissus et sécrétions de l'organisme mais elle n'est susceptible de franchir la barrière méningée que dans le cas d'un état inflammatoire. Son excrétion se fait sous forme active, par les voies urinaires et biliaire.

La toxicité de l'érythromycine est faible, mais les injections intramusculaires ou locales sont irritantes. N'étant pas un antibiotique à large spectre, elle ne devrait pas provoquer de modification spectaculaire de la microflore intestinale, normale. Tout au plus peut-on observer de petits accidents digestifs : nausées, vomissements.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° *Administration générale*

Différents auteurs ont étudié expérimentalement la diffusion oculaire de l'érythromycine chez le *lapin*. Naib et Leopold [105] ont injecté par la voie intraveineuse 50 et 100 mg de cet antibiotique. Ils ont dosé ensuite l'érythromycine dans le sang, la cornée, l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée 1, 2 et 4 heures après.

A la première heure, ils notent :

	Avec 50 mg	*Avec 100 mg*
— Dans le sang	0,8 mcg/ml	1,7 mcg/ml
— Dans la cornée	0 mcg/ml	0,1 mcg/ml
— Dans l'humeur aqueuse .	0,6 mcg/ml	0,7 mcg/ml
— Dans le vitré	0 mcg/ml	0,1 mcg/ml

Des taux théoriquement efficaces sont donc obtenus à la 1re heure. Mais dès la 2e heure, toutes les concentrations dans les milieux oculaires sont pratiquement nulles. De même Witzel et Ormsby [140] injectant par voie intraveineuse 50 mcg/ml de glucoheptonate d'érythromycine retrouvent, 2 heures après l'administration, 1,3 mcg/ml dans l'humeur aqueuse pour une concentration sanguine égale à 3,7 mcg/ml. Les taux atteints dans l'humeur aqueuse semblent donc varier entre le tiers et la moitié du taux sanguin comme l'affirment Querengesser et Ormsby [114] à la suite d'expériences analogues.

Par ailleurs, Lee et Froman [75] ont comparé le passage de l'érythromycine-base et du propionate d'érythro-

mycine dans l'humeur aqueuse lorsque des taux sanguins égaux de ces deux drogues sont obtenus par injection intraveineuse de 10 mg/kg à 28 lapins. Une heure après l'injection d'érythromycine-base, les taux sont égaux à :

— 0,62 mcg/ml dans le sérum et

— 0,39 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

Tandis que les taux succédant à l'injection de propionate sont de :

— 0,59 mcg/ml dans le sérum et

— 0,15 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

Les taux sanguins étant égaux, la pénétration dans l'œil de l'érythromycine-base semble donc plus de 2 fois supérieure à celle du propionate.

Lors de son administration par la voie buccale, l'érythromycine a également fait la preuve de sa bonne diffusion intraoculaire. Quintieri [115] expérimentant sur le lapin affirme que lorsque la concentration sanguine est de 0,624 mcg/ml on obtient une concentration bactériostatique dans l'humeur aqueuse.

De toutes ces expériences, il ressort que la diffusion oculaire de l'érythromycine est très bonne. L'érythromycine semble donc pouvoir être active contre les infections oculaires à germes sensibles lorsqu'on l'administre par voie générale.

2° *Administration locale*

Selon Naib et Leopold [105] des solutions contenant jusqu'à 2 % sont bien tolérées en *instillations* sur l'œil du *lapin.* L'instillation toutes les 10 minutes pendant 1 heure de gouttes d'une solution dosée à 2,5 % provoque des taux antibiotiques très intéressants : Une heure après, il y aurait :

dans la cornée ..... 4,4 mcg/ml

dans l'humeur aqueuse .. 2,4 mcg/ml

et dans le vitré ..... 0,5 mcg/ml

Lorsque la cornée est érodée, les taux sont de l'ordre du double. Après application d'un bain cornéen d'une telle solution les résultats sont 2 fois plus élevés qu'avec les instillations.

Le franchissement de la cornée même saine par l'érythromycine en solution aqueuse serait donc très bon.

Lee et Froman [75] constatent des taux intéressants de l'ordre de 1,12 mcg/ml dans l'humeur aqueuse du lapin après applications répétées quatre fois tous les quarts d'heure d'une *pommade* à 0,5 p. 100 d'érythromycine-base.

Witzel et Ormsby [140] mesurent 2,6 mcg/ml dans l'humeur aqueuse, deux heures après l'application de l'anode pendant cinq minutes, sous une intensité de 2 mA, sur un bain oculaire d'une solution à 2 p. 100. Selon ces auteurs, c'est l'ionophorèse qui après l'injection sous-conjonctivale provoquerait la meilleure diffusion locale.

Des travaux de Naib et Leopold [105], il ressort que les *injections sous-conjonctivales* sont mal tolérées localement lorsque l'on injecte plus de 2 mg/ml (solution à 0,2 p. 100).

Sur le lapin, les résultats très élevés — ils atteignent 59 mcg/ml dans l'humeur aqueuse sur un œil normal, après l'administration par cette voie de 10 mg dans 1 ml d'eau — sont peu intéressants sur le plan pratique puisqu'une telle injection est assez mal tolérée par l'œil de l'animal et, par conséquent, à déconseiller chez l'homme. D'ailleurs, en France, la seule solution d'érythromycine éventuellement utilisable serait le lactobionate mais sa solution à 5 p. 100 dans le soluté glucosé isotonique est douloureuse en injections intramusculaires et provoquerait certainement de sérieux dommages au niveau de la conjonctive. De plus, le lactobionate ne peut être associé à des anesthésiques locaux sans risque d'une dissociation du produit. L'utilisation de l'érythromycine en injections sous-conjonctivales est donc impossible actuellement.

Pour les *injections dans la chambre antérieure*, des concentrations supérieures à 10 mg/ml sont déconseillées

par Naib et Leopold qui ont étudié la tolérance des tissus oculaires du lapin à des injections de solutions d'érythromycine plus ou moins diluées.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° *Administration générale*

La *voie orale* est la voie de choix.

La posologie conseillée chez l'adulte est de 1 à 2 g par jour, répartis en quatre et six prises régulièrement espacées, en dehors des repas.

On utilise rarement la *voie veineuse* dont la posologie varie chez l'adulte de 250 à 500 mg toutes les 6 heures.

La *voie intramusculaire* est d'usage exceptionnel. La posologie est de 100 à 200 mg chaque six à douze heures. Les injections répétées sont douloureuses et provoquent une induration au point d'injection.

La voie orale est donc la voie de choix. La durée du traitement varie, suivant l'évolution de l'infection en cause, de quelques jours à un ou deux mois. L'administration simultanée de ferments lactiques et de vitamines du groupe B ne s'impose pas comme dans le cas des antibiotiques à large spectre, mais semble préférable.

2° *Administration locale*

Il n'existe pas de *collyre* à l'érythromycine. La *pommade* ophtalmique à 0,50 p. 100 n'est pas commercialisée en France. Il existe une *pommade dermique* à 1 p. 100. Les *injections sous-conjonctivales* nous semblent déconseillées.

3° *Associations*

Le spectre relativement étroit de l'érythromycine et le développement souvent rapide de résistances justifient les associations à différents antibiotiques ou aux sulfamides.

L'érythromycine, chef de file du groupe des macrolides, est un antibiotique majeur, peu toxique, d'emploi commode par la voie buccale, bien toléré par le tube digestif et provoquant peu de réactions allergiques. De plus, elle pénètre bien dans les milieux oculaires. On doit regretter que des formes locales pour l'ophtalmologie ne soient pas commercialisées en France, étant donné l'excellente diffusion locale oculaire que semble présenter cet antibiotique. Cependant, la découverte récente de la méthicilline, pénicilline antistaphylococcique, incitera à lui préférer celle-ci dans les staphylococcies graves à germes résistants.

II. — OLEANDOMYCINE

I. — Généralités

Extraite des cultures du *Streptomyces antibiocus* en 1954, l'oléandomycine s'inscrit à côté de l'érythromycine dans le groupe des macrolides.

Les deux produits utilisés actuellement sont le chlorhydrate d'oléandomycine et la triacétyloléandomycine (1).

La structure chimique de l'oléandomycine ressemble à celle de l'érythromycine. Son poids moléculaire est de 689. Peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques, l'oléandomycine et la triacétyloléandomycine sont stables même en solution acide.

II. — Bactériologie

Tout ce qui a été dit pour l'érythromycine au sujet du spectre, du mode d'action, de la résistance microbienne et des associations est valable pour l'oléandomycine; *in vitro* sur la base pondérale, l'érythromycine paraît dans l'ensemble légèrement plus active.

III. — Pharmacologie générale

De même que pour la bactériologie, il n'y a guère de différences entre l'oléandomycine et l'érythromycine en ce qui concerne le cycle dans l'organisme, les notions de toxicologie et leurs conséquences sur le mode d'administration.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Administration générale

Dumas et Ormsby [50] expérimentant la voie *intraveineuse* sur le lapin constatent que les taux dans l'humeur aqueuse sont de l'ordre de 50 p. 100 des taux plasmatiques. Ainsi une heure après l'administration intraveineuse de 50 mg/kg, ils dosent 2,4 mcg/ml dans l'humeur aqueuse pour un taux plasmatique de 4,8 mcg/ml. Quatre heures après, il reste encore 0,90 mcg/ml dans l'humeur aqueuse pour un taux sanguin de 1,20 mcg/ml seulement.

(1) « T.A.O. ».

Ces expériences sont confirmées par celles de Mc Coy et Leopold [90], qui, après une injection identique, retrouvent à la première heure : 3,38 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 5,98 mcg/ml dans le sérum et, à la quatrième heure : 0,95 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 0,8 mcg/ml seulement dans le sérum.

De plus, l'oléandomycine semble disparaître plus lentement de l'humeur aqueuse que du sang.

Selon ces mêmes auteurs, l'administration au lapin de tri-acétyloléandomycine par la *voie orale* entraîne des taux mesurables dans les milieux oculaires lorsque la dose perorale atteint 28,5 mg/kg; des taux valables ne sont obtenus dans l'humeur aqueuse et dans le vitré que lorsque la dose atteint 125 mg/kg.

Chez l'homme, l'*administration perorale* de 1 g de tri-acétyloléandomycine leur a permis de doser trois heures après, 0,86 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et 39,60 mcg/ml dans le sérum.

Des doses perorales massives d'oléandomycine paraissent donc nécessaires pour obtenir des concentrations oculaires valables.

2° Administration locale

Mc Coy et Leopold après *instillation* sur l'œil du *lapin* de trois gouttes toutes les 5 minutes, pendant 30 minutes, d'une solution titrant de 1 à 10 p. 100 d'oléandomycine, ont effectué des prélèvements de l'humeur aqueuse 45 minutes à 3 heures après le début des instillations. La concentration la plus faible (1 p. 100) est suffisante pour entraîner une bonne diffusion atteignant jusqu'à 2,35 mcg /ml. Des concentrations supérieures à 5 p. 100 sont irritantes. La pénétration de l'oléandomycine à travers la cornée semble donc aisée.

Selon Dumas et Ormsby [50] une concentration thérapeutique du même ordre peut être obtenue par des *bains cornéens*.

Mc Coy et Leopold insistent sur le fait que des *injections sous-conjonctivales* d'une solution à 0,1 et 1 p. 100

sont très mal tolérées par la conjonctive. Le taux de 2,4 mcg/ml observé par Dumas et Ormsby dans l'humeur aqueuse une heure après une injection sous-conjonctivale d'une solution titrant 0,25 p. 100 d'oléandomycine ne présente donc qu'un intérêt théorique.

Ni *l'ionophorèse*, ni *des injections intraoculaires* n'ont été effectuées avec l'oléandomycine; mais, étant donné la similitude des résultats obtenus lorsque l'oléandomycine et l'érythromycine sont employées par la voie générale ou en collyre, il est permis de penser que l'ionophorèse entraîne une concentration thérapeutique dans l'humeur aqueuse, mais que les injections intraoculaires sont à déconseiller.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Administration générale

La voie orale utilise des dragées chez l'adulte et des comprimés à usage infantile. En cas d'infection endoculaire, la posologie de 2 à 3 g par jour chez l'adulte et 40 mg/kg chez l'enfant, nous semble devoir être préconisée, répartie en quatre prises régulièrement espacées toutes les six heures.

2° Administration locale

Aucune forme locale d'oléandomycine n'existe actuellement.

III. — SPIRAMYCINE

I. — Généralités

La spiramycine (1) est un autre antibiotique du groupe des macrolides, isolés en 1954, et élaboré par le *Streptomyces ambofaciens*.

Sa constitution chimique exacte n'est pas totalement élucidée.

A l'état de Spiramycine-base, qui est la forme thérapeutique, elle est assez peu soluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques. Stable à l'état sec, la spiramycine en solution aqueuse ne se conserve que 5 ou 6 jours à la température ordinaire et à l'abri de la lumière.

Ses caractères bactériologiques sont comparables à ceux de l'érythromycine; les concentrations inhibitrices *in vitro* sont cependant plus élevées, mais l'action bactéricide serait plus marquée.

Il en est de même en ce qui concerne son cycle dans l'organisme, sa toxicité et leurs conséquences sur le mode d'administration. Mais sa diffusion tissulaire serait plus élevée.

II. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Voie générale

Nous rapportons dans ce chapitre les travaux de Furgiuele et Leopold [61].

Sur le lapin, *l'administration intraveineuse* de 50 mg /kg ne produit pas de concentration intraoculaire décelable, malgré un taux sanguin de 24 mcg/ml; par contre, des concentrations très élevées seraient décelables dans la choroïde.

L'administration par voie orale de 50 mg/kg provoque l'apparition dans l'humeur aqueuse d'un taux qui atteint jusqu'à 12 mcg/ml dans le cas d'œil infecté à la suite d'application d'acide chlorhydrique sur la cornée.

Chez l'homme, une dose de 3 g *per os* ne donne aucun taux mesurable dans l'humeur aqueuse d'yeux atteints

(1) « Rovamycine ».

de cataracte 90 et 120 minutes après l'administration. Par contre, dans un cas d'uvéite, une dose *per os* de 6 g répartis sur 12 heures a entraîné dans l'humeur aqueuse un passage intéressant, égal à 6 mcg/ml.

2° Voie locale

L'instillation de gouttes du *collyre* à la spiramycine à 1 p. 100 entraîne une sensation de brûlure assez intense mais les réactions d'intolérance sont exceptionnelles.

Furgiuele a constaté que l'instillation de solutions à 1 et 5 p. 100 ne provoque aucune diffusion vers l'humeur aqueuse si la cornée est saine. Par contre, si la cornée est ulcérée, l'instillation de trois gouttes toutes les 5 minutes pendant 30 minutes permet de retrouver, une heure après le début des instillations, 64 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

La *pommade* à 1 p. 100 est très bien tolérée. Selon ces auteurs, la pénétration transcornéenne serait également bonne, seulement si la cornée est érodée.

Nous avons expérimenté les *injections sous-conjonctivales* de spiramycine à la dose de 10 mg (en 1 ml). Elles sont très bien tolérées par l'œil du lapin et par l'œil humain. Chez le lapin, des prélèvements effectués 1 heure après une injection de 10 mg ont montré une diffusion assez faible égale à 1,1 mcg/ml dans l'humeur aqueuse et à 0,15 mcg/ml dans l'humeur vitrée.

Les *injections intracamériennes* de 0,25 mg de la solution à 1 p. 100 seraient bien tolérées de même que les injections intravitréennes de 0,1 mg.

III. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Administration générale

La *voie buccale* est la voie de choix. La posologie est du même ordre que celle de l'oléandomycine.

2° Administration locale

La solution de spiramycine pour *instillation* à 1 p. 100 présente l'inconvénient de ne se conserver que 5 ou 6 jours.

La *pommade* à 1 p. 100 est bien tolérée. Il existe une présentation pour l'ophtalmologie.

La posologie de ces formes locales obéit aux règles habituelles.

F. — NOVOBIOCINE

I. — Généralités

La novobiocine (1) a été obtenue en 1955 à peu près simultanément par quatre groupes de chercheurs distincts poursuivant le même but : la recherche d'un produit actif sur le staphylocoque.

Son poids moléculaire est de 612. Sous sa forme libre, la novobiocine est insoluble dans l'eau mais son sel de sodium est soluble dans l'eau et les solvants organiques. Sa stabilité même en solution aqueuse est relativement bonne.

Son intérêt vient de sa grande activité *in vitro* sur le staphylocoque. Sa faible toxicité permet son emploi par la voie générale.

II. — Bactériologie

Le spectre de la novobiocine est étroit. Elle est active en effet sur les germes gram-positifs et surtout sur le staphylocoque, à une concentration faible variant de 0,1 à 0,6 mcg/ml. Il existe de grandes variations de sensibilité d'une souche à l'autre de la même espèce.

La novobiocine est essentiellement bactériostatique et le mécanisme de son action n'a pas encore été élucidé.

La résistance bactérienne à la novobiocine est rapide mais on n'a pas signalé jusqu'ici de résistance croisée avec les autres antibiotiques.

La novobiocine a un effet bactériostatique qui s'ajoute à celui des antibiotiques du groupe de l'érythromycine. Avec la pénicilline et la streptomycine, on observe une potentiation vis-à-vis de quelques souches de staphylocoques.

III. — Pharmacologie générale

Chez l'homme, l'absorption de la novobiocine après administration par la voie orale est rapide et très efficace : des taux sanguins élevés sont rapidement obtenus. Mais il est permis de se demander si ces concentrations considérables sont intéressantes, sur le plan pratique, car la novobiocine se fixe sur les protéines plasmatiques. Ceci contribue, sans doute, à expliquer la mauvaise diffusion tissulaire de la novobiocine. L'excrétion se fait dans les urines et dans la bile.

Sa toxicité vis-à-vis du rein et du foie est faible, mais les manifestations allergiques cutanées sont assez fréquentes.

---

(1) « Cathomycine ».

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

Elle a fait l'objet des travaux sur le *lapin* de Sery, Paul et Leopold [122].

1° Administration générale

La novobiocine montre un faible pouvoir de pénétration dans les milieux oculaires du lapin. Après l'administration de 100 mg et 1 g en *injection intramusculaire*, on n'a pas retrouvé de trace de novobiocine dans l'œil. Seule l'*injection intraveineuse* de 500 mg permet de doser, 2 heures après 20 à 30 mcg/ml dans l'humeur aqueuse tandis que dans le vitré les taux sont nuls.

2° Administration locale

L'administration de gouttes d'une *solution* à 1 p. 100 de novobiocine est bien tolérée, mais elle ne permet pas de déceler le produit dans l'humeur aqueuse, si la cornée est saine. Par contre, si la cornée a été préalablement érodée, la pénétration dans l'humeur aqueuse est bonne. Elle peut atteindre 30 mcg/ml et la novobiocine y est décelée jusqu'à la 5e heure après l'administration. Des concentrations supérieures à 1,25 p. 100 sont mal tolérées.

L'*ionophorèse* sur un bain oculaire de novobiocine donne des résultats négatifs.

Les *injections sous-conjonctivales* de solution de novobiocine même très diluée seraient excessivement mal tolérées. L'injection de 12,5 mg permet cependant de retrouver des taux intéressants de l'ordre de 30 à 90 mcg/ml dans l'humeur aqueuse.

Des doses ne dépassant pas 2 mg pour l'*injection intracamérienne* et 1 mg pour l'*injection intravitréenne* sont bien tolérées.

V. — MODES D'ADMINISTRATION POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

La novobiocine est utilisée en pratique par la *voie buccale* sous forme de dragées ou de sirop. La *voie veineuse* peut exceptionnellement être préconisée.

La posologie moyenne est de 1,5 et 2 g par jour chez l'adulte et 50 mg par kg de poids et par jour chez l'enfant.

Cet antibiotique n'est guère utilisé en ophtalmologie.

G. — POLYMYXINE ET COLISTINE

I. — POLYMYXINE B

I. — Généralités

La polymyxine B est l'antibiotique choisi pour sa faible toxicité relative parmi un groupe de cyclo-polypeptides basiques, les polymyxines. Ces substances ont été découvertes dans les cultures de diverses souches de *Bacillus polymyxa* (= *Bacillus aerosporus*).

La polymyxine B est en réalité un complexe de deux peptides voisins. Son poids moléculaire est égal à 1220. Les formes pharmaceutiques n'ont qu'une pureté de 65 à 75 p. 100. Elles sont étalonnées en poids équivalent à celui d'une préparation pure qui par définition renferme 10 000 unités/mg (Welsch [139]). Cet antibiotique est utilisé en thérapeutique sous forme de sulfate. Celui-ci est soluble dans l'eau et peu ou pas soluble dans les solvants organiques. La stabilité du sulfate de polymyxine à l'état sec ou en solution est excellente.

L'intérêt de la polymyxine B vient de la puissance de son action bactéricide contre les germes gram-négatifs et tout particulièrement le pyocyanique. Mais la possibilité d'incidents rénaux, limite l'usage de la polymyxine B aux applications locales dans les infections accessibles.

II. — Bactériologie

La polymyxine B est caractérisée par son activité sélective à l'égard de presque tous les germes gram-négatifs. Le *pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) est particulièrement sensible : 96 p. 100 des souches sont inhibées par une concentration variant de 3,1 à 6,3 mcg/ml (Franck [56]). Cette activité sur le pyocyanique présente un intérêt considérable car presque tous les antibiotiques usuels sont peu actifs sur ce germe, qui de ce fait, prend une importance de plus en plus grande.

L'action bactéricide extrêmement rapide de la polymyxine B se fait suivant un mécanisme qui rapelle celui des détergents. Après contact avec la polymyxine, les bactéries sensibles manifestent immédiatement de très importantes altérations de leur perméabilité (Newton [108]).

Le développement de la résistance des bacilles gram-négatifs paraît très difficile à mettre en évidence *in vitro* et exceptionnelle en clinique.

III. — Pharmacologie générale

L'administration par la voie parentérale, en injections intramusculaires, est interdite du fait de la néphro-toxicité de cet antibiotique.

Appliquée localement chez l'homme, la polymyxine B n'irrite ni la peau ni les muqueuses, et elle est très peu sensibilisante. On doit réserver la polymyxine B à l'usage local.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

Nous avons constaté que l'*instillation locale,* même répétée, d'une solution de polymyxine B titrant 1 mg/ml est bien supportée par l'œil humain. Par contre, une solution de concentration supérieure provoque des phénomènes douloureux persistants et une irritation légère de la conjonctive.

Les *injections sous-conjonctivales* sont mal tolérées aussi bien chez le lapin que chez l'homme, même après utilisation d'une solution très diluée, obtenue en dissolvant le contenu d'un flacon de 50 mg de produit dans 50 ml de sérum salé isotonique ou de xylocaïne à 1 p. 100. Des injections de solution relativement concentrée (2 p. 100) ont provoqué sur l'œil du lapin des accidents de nécrose conjonctivale.

Après injection de 5 mg, nous avons mesuré chez le *lapin :*

— 1 heure après dans l'humeur aqueuse : 1,2 mcg/ml
dans l'humeur vitrée : $\leqslant$ 0,8 mcg/ml
— 2 heures après dans l'humeur aqueuse : 0,8 mcg/ml
dans l'humeur vitrée : $<$ 0,8 mcg/ml

Après injection de 10 mg, nous avons constaté :

— 1 heure après dans l'humeur aqueuse : 27 mcg/ml
dans l'humeur vitrée : $\leqslant$ 0,8 mcg/ml
— 2 heures après dans l'humeur aqueuse : 3,1 mcg/ml
dans l'humeur vitrée : $<$ 0,8 mcg/ml

La pénétration de la polymyxine B dans l'œil est donc satisfaisante à la suite d'injections sous-conjonctivales de doses même faibles de cet antibiotique.

Nos résultats, quant à la tolérance de telles injections, ne concordent pas avec ceux de Ainslie et Smith [3]. Mais ces auteurs ont utilisé la polymyxine E. Ils ont injecté sous la conjonctive 25 mg de produit dissous dans seulement 0,25 ml de solvant. Cette injection serait bien supportée et provoquerait 1 heure après des taux thérapeutiques valables dans la cornée, l'humeur aqueuse et le vitré.

Witzel et Ormsby [140], utilisant le sulfate de polymyxine B et injectant 0,2 mg en 1 ml, retrouvent 0,024 mcg /ml dans l'humeur aqueuse 2 heures après, mais constatent que l'injection de 10 mg en 1 ml provoque une sévère réaction inflammatoire.

Selon Fraser [59], une injection de 5 mg de polymyxine B chez l'homme engendre des phénomènes douloureux pendant seulement une 1/2 heure.

Les injections sous-conjonctivales de polymyxine B à la dose de 25 mg (250 000 unités), préconisées chez l'homme par Ainslie, Smith [3] et Miller [99], nous paraissent donc formellement contre-indiquées du fait de l'importante réaction d'intolérance qu'elles provoquent.

Mc Donald [91] et Fraser recommandent de diluer 50 mg dans 10 ml d'eau.

L'*ionophorèse* appliquée sur un bain oculaire contenant 0,2 p. 100 de produit, a donné dans l'humeur aqueuse un taux atteignant seulement 0,048 mcg/ml (Witzel et Ormsby).

Par ailleurs, Leopold et Apt [80] ont constaté expérimentalement qu'une solution à 0,1 mg/ml de polymyxine B peut être employée *en lavage ou injection dans la chambre antérieure de l'œil.*

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

Il n'existe pas de collyre ou de pommade ophtalmique à la polymyxine B. Cependant, la *solution* à 0,1 p. 100 obtenue par dilution du flacon de 50 mg (500 000 U) dans 50 ml de soluté chloruré à 9 p. 1000 peut être employée en instillations.

Celles-ci seront répétées toutes les 1/2 heures pendant quelques heures puis pourront être espacées.

Les formes associant la polymyxine B à la bacitracine ou à la néomycine ne sont pas commercialisées en France.

Les injections sous-conjonctivales de 5 à 10 mg seulement de polymyxine B associées à 1 mg de bacitracine sont conseillées par Leopold et Apt [80].

Particulièrement active sur les germes gram-négatifs, la polymyxine B nous paraît devoir être employée en ophtalmologie pour le traitement local des infections dues à ces bactéries.

On l'utilisera essentiellement sous forme de solution à 0,1 p. 100 et, plus exceptionnellement, en injections sous-conjonctivales pour lutter en particulier contre les infections à pyocyaniques.

II. — COLISTINE

I. — Généralités

La colistine (1) est un antibiotique découvert en 1950 dans les filtrats de cultures d'*Aerobacillus colistinus*.

Comme la polymyxine, la colistine est un antibiotique cyclopeptidique. Son poids moléculaire est égal à 967.

On utilise en pratique deux sels de la colistine :

— Le sulfate, pour l'administration par voie buccale. Utilisée dans les infections intestinales, cette forme nous intéresse peu.

— Le méthane-sulfonate, pour l'administration par voie parentérale, très soluble dans l'eau à l'inverse de la colistine-base. Un mg de méthane-sulfonate correspond à 12 500 unités. Même en solution, ce produit présente une grande stabilité.

La colistine occupe avec les polymyxines une position tout à fait originale parmi les antibiotiques, car son spectre d'activité porte principalement sur les bacilles gram-négatifs.

La bonne tolérance du méthane-sulfonate de colistine par l'organisme en fait un *antibiotique majeur*.

II. — Bactériologie

Le spectre d'activité de cet antibiotique est étroit, limité aux bacilles gram-négatifs. La concentration minima inhibitrice des germes sensibles est de l'ordre de 1,83 mcg/ml de méthane-sulfonate. Avec des concentrations à peine supérieures, l'action de la colistine est bactéricide de façon très intense : en 1 heure 30, le pourcentage de survivants n'est que de 0,01 p. 100 (Chabbert [36]). La résistance acquise est difficile à obtenir et il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques; mais il y a entière résistance croisée entre la colistine et la polymyxine.

Il y aurait synergie d'action de la colistine avec la pénicilline, la streptomycine, le chloramphénicol et les tétracyclines.

III. — Pharmacologie générale

La colistine administrée par la voie orale est très faiblement absorbée. Par contre, son utilisation par la voie intramusculaire donne de bons taux sanguins.

Chez l'homme, l'injection du produit à la dose de 2,5 et 5 mg/kg détermine au bout de 30 à 60 minutes une élévation de la concen-

(1) « Colimycine ».

tration sanguine qui atteint respectivement 15 à 25 mcg/ml. Les taux se maintiennent pendant 6 ou 7 heures.

L'élimination est totale au bout de 9 à 12 heures. Elle se fait par les urines.

La diffusion dans le L. C. R. est importante chez l'enfant de moins de 5 ans (Gomirato-Sandrucci [65]), mais est contestable chez l'adulte, même en cas de méningite (Martin [93]).

Aucun phénomène d'intolérance n'a été signalé. Le méthane-sulfonate de colistine est très peu toxique.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Administration générale

Chez le lapin, l'*injection intra-musculaire* de 20 mg de colistine nous a donné les résultats suivants :

2 heures après dans l'humeur aqueuse	: <	0,4 mcg/ml
dans l'humeur vitrée	: <	0,4 mcg/ml
2 heures 35 après dans l'humeur aqueuse seconde	:	0,4 mcg/ml
dans l'humeur vitrée	: <	0,4 mcg/ml

Etant donné ses caractères physico-chimiques, il était peu probable que la colistine pût franchir la barrière hémato-oculaire; il est possible cependant que l'infection oculaire permette un certain passage.

2° Administration locale

Nous avons constaté qu'en *solution* aqueuse à 0,5 p. 100 obtenue par dilution du flacon de 40 mg dans 8 ml de soluté, le méthane-sulfonate de colistine est très bien toléré par l'œil du lapin comme par celui de l'homme.

Les *injections sous-conjonctivales* sont également bien tolérées par l'œil du lapin lorsqu'elles ont été effectuées avec une solution contenant 5 à 10 mg/ml.

Des dosages effectués 30 minutes après l'injection de 10 mg nous ont montré aussi bien dans l'humeur aqueuse que dans le vitré des taux inférieurs à 0,4 mcg/ml.

Chez l'homme, les injections sous-conjonctivales de 1 ml de la solution obtenue en diluant 40 mg dans 5 à 8 ml de xylocaïne à 1 p. 100 sont indolores et très bien supportées.

Gordon et Mc Lean [66] ont expérimenté sans incidents, chez l'homme, des injections sous-conjonctivales de 4 à 8 mg.

En *lavages de la chambre antérieure,* ces mêmes auteurs ont utilisé une solution à 8 mg/ml.

V. — MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

1° Administration générale

La colistine méthane-sulfonate est utilisée à la posologie quotidienne de 4 mg/kg de poids, répartis en 3 ou 4 injections, soit chez l'adulte 240 mg par jour en moyenne.

2° Administration locale

La *solution* de colistine à 1 p. 100 ou plus, sera employée en instillations fréquentes et répétées pendant les premières heures du traitement, puis 3 ou 4 fois par jour par la suite.

Pour les *injections sous-conjonctivales,* on utilisera 1 ml de solution à 0,5 p. 100.

L'*injection dans la chambre antérieure* avec une telle solution ne sera effectuée que dans les circonstances exceptionnelles (Infections intraoculaires post-opératoires à pyocyanique — Gordon et Mc Lean [66]).

3° Associations

Les associations à la pénicilline pour injections intramusculaires et au chloramphénicol en solution pour instillation sont très intéressantes.

La colistine, représentant majeur du groupe des antibiotiques polypeptidiques et assez peu toxique pour être administrée par voie parentérale, doit trouver sa place dans le traitement des grands syndromes infectieux à bacilles gram-négatifs.

En ophtalmologie, sa bonne tolérance locale doit permettre de l'employer d'une part électivement dans les redoutables infections à pyocyanique et, d'autre part, en association aux autres antibiotiques pour prévenir les surinfections dues à ce germe.

H. — BACITRACINE

I. — Généralités

La bacitracine fut isolée en 1945 dans les milieux de culture d'un *Bacillus subtilis*. Cet antibiotique d'origine bactérienne est un mélange d'au moins dix polypeptides dont certains seulement sont antimicrobiens.

Soluble dans l'eau, la bacitracine est insoluble dans les solvants organiques. Les solutions aqueuses sont moins stables que la poudre sèche. La préparation étalon actuelle a une activité antibiotique de 55 U par mg.

Son spectre et son mode d'action la rapprochent beaucoup de la pénicilline; mais sa néphrotoxicité interdit son utilisation par la voie générale.

La bacitracine est donc un antibiotique local.

II. — Bactériologie

Le spectre de la bacitracine comprend les bactéries gram-positives, et les cocci, comme la pénicilline.

Les souches sensibles sont inhibées par une concentration moyenne inférieure ou égale à 1 U/ml. Le gonocoque est très sensible à cet antibiotique.

Le mode d'action de la bacitracine est généralement bactéricide. La résistance bactérienne est lente sauf en ce qui concerne le staphylocoque.

L'action synergique de l'association bacitracine-pénicilline est admise, mais il n'y a pas de résistance croisée entre la bacitracine et d'autres antibiotiques : en particulier les souches qui deviennent résistantes à la pénicilline restent sensibles à la bacitracine.

III. — Pharmacologie générale

L'usage de la bacitracine par la voie parentérale est interdit en pratique courante, du fait du risque de tubulo-néphrite.

Les injections de bacitracine sont mal tolérées. Par contre, les applications cutanéo-muqueuses sont bien supportées et elles déclenchent peu d'accidents allergiques.

IV. — PHARMACOLOGIE OCULAIRE

1° Administration générale

Elle est contre-indiquée en pratique courante et ne permet pas d'obtenir une concentration curative dans l'humeur aqueuse (Locke [89]).

2° L'administration locale

Par contre, l'administration locale de bacitracine est intéressante. Selon Bellows et Farmer [16] le *collyre* et les *bains oculaires* à 1 000 et 5 000 U/ml sont bien tolérés par la cornée du lapin. La régénération de l'épithélium cornéen est cependant retardée par des concentrations de l'ordre de 5 000 U/ml. Selon ces auteurs, la bacitracine appliquée en collyre, bain cornéen, *pommade* ou *aérosol* est bien tolérée mais ne pénètre pas à travers la cornée normale. Bellows et Farmer ne trouvent de la bacitracine dans l'humeur aqueuse que dans le cas d'érosion ou d'ulcère de la cornée, lors d'instillation locale.

L'application de *poudre* de bacitracine n'entraînerait selon ces auteurs que des pertes de substances épithéliales punctiformes.

Par ailleurs, Witzel et Ormsby [140] déclarent qu'ils n'ont pas retrouvé de bacitracine dans l'humeur aqueuse du lapin après *instillation locale* ou *injection sous-conjonctivale* d'une solution à 1 000 U/ml. Mais Leopold [80] est partisan de ces injections sous-conjonctivales qu'il estime très bien tolérées. Quant aux *injections intra-oculaires*, de 10 à 100 U dans 0,1 ml d'eau, elles seraient également bien supportées.

V. — MODES D'ADMINISTRATION POSOLOGIE EN OPHTALMOLOGIE

L'administration locale utilise surtout le *collyre* à 500 U/g. Une fois préparé pour l'emploi, le produit conserve sont efficacité pendant sept jours. 1 ou 2 gouttes chaque heure sont à conseiller au début du traitement.

La pommade ophtalmologique à 500 U/g sera ordonnée en applications répétées 2 à 4 fois par jour.

La bacitracine, antibiotique mineur, peut être employée en ophtalmologie sous forme de collyre et de pommade dans les infections externes du globe oculaire par les cocci. Sa tolérance est excellente.

CHAPITRE III

INDICATIONS DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS BACTÉRIENNES DE L'ŒIL

(En dehors de la tuberculose)

A la lumière de l'étude générale et expérimentale qui précède et de l'expérience clinique de différents auteurs, nous nous proposons de donner un aperçu pratique sur la conduite de l'antibiothérapie dans les infections bactériennes oculaires (tuberculose exceptée). Nous traiterons successivement des principales infections des annexes et du globe oculaire.

A. — INFECTIONS DES ANNEXES

I. — INFECTIONS DES SOURCILS

1° L'eczéma infecté

Le traitement local par un antibiotique à large spectre (tétracycline, chloramphénicol) administré sous forme de pommade, est devenu d'usage plus courant que les classiques onguents désinfectants. Si l'œdème est important, Calamandrei [24] recommande d'appliquer d'abord des compresses imbibées d'une solution boriquée à 3 p. 100, renouvelées quatre fois par jour. De plus, l'incision des éléments pustuleux et le prélèvement pour examen bactériologique doivent précéder l'application locale d'antibioti-

ques. Cet auteur pense que le traitement antibiotique général, réservé aux cas particulièrement résistants et récidivants, peut n'avoir qu'un succès limité tandis que les vaccins donneraient de bons résultats.

2° Le furoncle du sourcil

Bien des auteurs restent fidèles à la pommade à l'oxyde jaune de mercure, mais l'application répétée de pommade à l'auréomycine à 3 p. 100 est devenue classique. Elle limite l'extension en surface de l'infection staphylococcique qui reste généralement limitée à un furoncle unique de faible dimension. Si l'atteinte des bulbes pileux paraît plus diffuse, un traitement antibiotique général cherchera à empêcher la formation d'un véritable anthrax. Avant l'ère des antibiotiques, l'anthrax de la tête du sourcil se compliquait parfois de staphylococcie maligne de la face avec thrombophlébite extensive, de pronostic souvent mortel. La prescription d'antibiotiques par la voie générale doit donc être systématique en présence de tout furoncle important du sourcil. En cas d'échec d'une association antibiotique douée d'une activité antistaphylococcique, en pourra recourir dans les cas graves aux injections de méthicilline.

3° L'abcès lymphangitique

Vu au stade pré-suppuratif, il sera traité énergiquement par l'association générale pénicilline-streptomycine, tandis que plus tardivement, au stade de collection, l'incision de l'abcès parallèle au bord libre, en association à l'antibiothérapie, amènera la guérison.

4° Les hématomes traumatiques de la région sourcillière

Ces affections ayant parfois tendance à suppurer surtout chez l'enfant, l'antibiothérapie générale devra prévenir leur infection, mais s'ils sont volumineux il sera utile de les évacuer.

II. — INFECTIONS DES PAUPIERES

1° L'impétigo palpébral

Cette streptococcie bulleuse, fréquente chez l'enfant, généralement associée à d'autres localisations, sera traitée par application d'une pommade antibiotique (tous sont

efficaces), précédée cependant par certaines manœuvres comme le savonnage des lésions avec un savon surgras et l'ablation des croûtes par application de compresses d'eau bouillie tiède permanganatée. Certains préfèrent aux antibiotiques locaux, les classiques topiques colorés (solution de Milian, éosine, violet de gentiane) ou plus simplement l'alcool à 60° ou l'hexomédine en solution alcoolique à 1 p. 1 000.

Mais les antibiotiques pourront avoir un rôle dans le traitement du foyer septique causal, et pour prévenir l'extension de l'infection à la conjonctive.

2° L'érysipèle

Streptococcie devenue rare, l'érysipèle guérit facilement en quelques jours, grâce aux antibiotiques, même chez les sujets tarés ou âgés (Larmande [74]). L'association de 2 000 000 U de pénicilline à 1 g de streptomycine par jour est rapidement efficace dans les formes graves. L'infection des voies lacrymales, des fosses nasales ou de la conjonctive, points de départ habituels de cette dermite, bénéficiera également des traitements antibiotiques locaux.

3° L'orgelet

La folliculite aiguë à staphylocoque du cil, traitée précocement par une pommade à l'auréomycine ou triantibiotique ou par le collyre à la méthicilline, peut parfois guérir si elle est traitée dès le stade inflammatoire. Si cet orgelet est vu plus tardivement, le traitement antibiotique visera surtout à éviter la propagation de l'infection à la conjonctive. En présence de cas récidivants, si l'analyse des urines, l'examen de la réfraction oculaire, ne décèlent pas de cause favorisante, on devra rechercher et traiter un éventuel foyer staphylococcique, nasal en particulier, et agir sur le terrain par la vitaminothérapie, les vaccins... Mais il faudra parfois avoir recours à une association douée d'une activité antistaphylococcique et, en cas d'échec, en présence d'une extension grave, à la pénicillinothérapie antistaphylococcique par la méthicilline.

4° L'abcès palpébral

Qu'il soit primitif et d'origine hématogène, ou secondaire à une infection de voisinage, il sera traité par l'administration parentérale de l'association pénicilline-streptomycine. Si une collection purulente se manifeste, l'incision

permettra de drainer et de faire un examen bactériologique qui, éventuellement, amènera à modifier le traitement antibiotique.

5° Le chalazion infecté

Cette affection sera traitée par une pommade antibiotique à large spectre à titre prophylactique pré et post-opératoire. L'antibiothérapie générale est généralement nécessaire.

6° L'eczéma simple des paupières

Il ne doit pas être traité par les antibiotiques. Dans le cas de dermite infectieuse, on prescrira la pommade terramycine ou néomycine à l'hydrocortisone.

7° Les blépharites

Elles sont souvent rebelles au traitement local par les antibiotiques. On distingue essentiellement trois formes de blépharites :

a) *la blépharite séborrhéique,* blépharite croûteuse, tenace, bilatérale, due au *pityrosporum ovale,* en règle associée à une séborrhée céphalique qui ne nécessite pas de traitement antibiotique dans la mesure où elle n'est pas surinfectée. Elle réagit bien au sélénium sulfide à 0,5 p. 100 (« Selsun ») mais il faut faire attention de ne pas toucher la conjonctive avec ce produit [14].

b) *la blépharite staphylococcique* est souvent unilatérale et associée à une kérato-conjonctivite. Pour confirmer sa nature staphylococcique, un examen bactériologique devra être effectué. Traitée localement, à la phase aiguë, par un antibiotique actif sur le staphylocoque, au besoin par la méthicilline, sa guérison est la règle. L'association à la corticothérapie locale est préconisée par Bellows [14]. A la phase chronique, le traitement antibiotique prolongé peut difficilement amener à la guérison, à lui seul. L'expression digitale des glandes de Meibomius, l'application de nitrate d'argent à 1 p. 100 sur les bords palpébraux, l'épilation des cils infectés, seront associés à l'antibiothérapie administrée sous forme de collyre le jour et de pommade le soir. Selon Leopold [78], l'ionophorèse permettrait une meilleure diffusion de l'antibiotique dans les glandes infectées.

c) *la blépharite par diplobacilles de* Morax-Axenfeld, à prédominance angulaire, est devenue rare de nos jours.

Les antibiotiques recommandés sont la tétracycline, le chloramphénicol, la néomycine et actuellement la colistine. Mais le collyre au sulfate de zinc, très efficace, garde ses partisans.

Les antibiotiques ont donc une place importante dans la pathologie infectieuse bactérienne des paupières. Dans le cas particulier du zona ophtalmique, l'application de pommade à l'auréomycine ou à la tifomycine visera à empêcher la surinfection. D'autre part, à moins d'indications spéciales, l'antibiothérapie générale post-opératoire est inutile lors des réfections palpébrales (Offret et Lombard [110]).

III. — INFECTIONS DE L'APPAREIL LACRYMAL

1° La dacryoadénite aigue

Exceptionnelle, elle s'accompagne rarement de suppuration et cède bien au traitement antibiotique par la voie générale.

2° Les canaliculites

Rares et généralement dues au *streptothrix,* elles peuvent nécessiter un traitement antibiotique local dans le cas de formes suppurées. Mais le traitement essentiel est alors l'incision et le curetage du canalicule.

3° Les dacryocystites

Les infections du sac lacrymal non spécifiques et, en principe, associées à une sténose du canal lacrymo-nasal, sont justiciables de l'antibiothérapie aux différents stades de leur évolution.

L'état initial, catarrhal, peut parfois guérir par des lavages quotidiens avec une solution antibiotique (chloramphénicol, kanamycine, néomycine...), suivis de lavages avec une solution de trypsine. Le malade doit appliquer en même temps, plusieurs fois par jour, des collyres vasoconstricteurs et antibiotiques, après expression digitale du contenu du sac lacrymal. L'examen bactériologique doit être demandé, du moins en milieu hospitalier.

La dacryocystite aiguë avec suppuration endosacculaire, qu'il s'agisse d'une forme primitive ou surtout d'une poussée aiguë de dacryocystite chronique, demande l'adjonction aux manœuvres thérapeutiques précédentes, d'un traitement antibiotique général à des doses moyennes. On

pourra prescrire d'emblée soit une tétracycline par voie orale, soit l'association pénicilline-streptomycine par voie générale. On modifiera ce traitement en cas d'échec après 48 heures, en tenant compte des résultats de l'antibiogramme.

Après des lavages répétés avec une solution antibiotique, le meilleur traitement consiste dans le drainage permanent que réalise la dacryostomie. Mais le processus infectieux peut ne pas céder et la collection purulente doit alors être évacuée par incision du sac. Le traitement antibiotique général sera continué encore quelques jours. Si le traitement antibiotique local demeure une habitude, il ne doit cependant pas conduire à l'utilisation abusive de poudres diverses qui risquent de retarder la cicatrisation et de produire de graves réactions d'intolérance.

La péricystite suppurée évolue vers la collection de la suppuration, qu'il faudra drainer par voie cutanée. Grâce au traitement antibiotique général et à la suite de lavages répétés, on pourra intervenir ensuite plus rapidement qu'autrefois. Après quelques semaines, on enlèvera le sac lacrymal, à moins de tenter une dacryostomie si le sujet est jeune.

La dacryocystite chronique, fréquente actuellement représente souvent un état de guérison apparente obtenue par les antibiotiques. Dejean [42] conseille d'effectuer des lavages des voies lacrymales avec une solution de bacitracine à 1 p. 1 000 U/ml et d'éviter l'emploi de la pénicilline car cet antibiotique peut être remplacé par d'autres comme les tétracyclines, le chloramphénicol. L'action de ces divers agents est nettement efficace contre la suppuration qu'elle supprime en quelques jours. Mais elle n'abolit pas l'atrésie du canal et l'obstruction des voies lacrymales. Comme ces causes profondes de l'infection persistent, celle-ci reparaît tôt ou tard.

Vergez [135] recommande d'introduire, sous pression, à 2 ou 3 reprises, à 3 ou 4 jours d'intervalle, de la pommade à la terramycine à 1 p. 100 dans le sac lacrymal.

L'antibiothérapie semble donc avoir une bonne place dans les progrès récents obtenus dans le traitement médicamenteux des infections des voies lacrymales.

Lorsque la dacryosténose résiduelle demeure totale, si quelques sondages, alternés avec des lavages avec des solutions de néomycine ou de chloramphénicol, ne rétablissent pas la perméabilité, la dacryostomie ou l'ablation du sac doivent être proposées.

Cependant parfois, l'infection, tout en s'atténuant, persiste en dépit des antibiotiques variés. Avant de conclure alors que la thérapeutique médicale est inefficace, Moutinho [104] conseille de penser à la possibilité d'une résistance des germes déjà soumis à plusieurs reprises aux antibiotiques. L'examen bactériologique permettrait alors d'obtenir des résultats inespérés, en donnant une indication thérapeutique. Sinon, la dacryostomie sera effectuée.

Après la dacryostomie, un lavage quotidien de ces voies lacrymales néoformées avec une solution diluée de pénicilline ou plutôt de néomycine, kanamycine ou chloramphénicol sera effectué pendant une semaine.

4° La dacryocystite du nouveau-né

L'instillation, plusieurs fois par jour, après avoir exercé un massage digital sur le sac, de collyres antibiotiques (chloramphénicol, néomycine) protège contre l'infection et permet d'attendre que le processus de canalisation se complète de lui-même. Certains praticiens font de plus des lavages avec une solution antibiotique diluée, répétés chaque semaine. Mais le cathétérisme reste souvent indispensable. En cas de suppuration, il faudra ajouter un traitement antibiotique général.

IV. — INFECTIONS ORBITAIRES

1° La cellulite orbitaire, l'abcès intra-orbitaire

Selon Sourdille et Hervouet [131], c'est le type même de l'urgence ophtalmologique qui exige d'emblée les moyens puissants de l'antibiothérapie, la vue et la vie du malade étant en jeu. On associera la pénicilline et la streptomycine par la voie parentérale, à une tétracycline par la voie orale à fortes doses. Une ponction rétrobulbaire avec une grosse aiguille tâchera auparavant de ramener un peu de pus ou de sérosité dont l'examen bactériologique demandé de toute urgence permettra de redresser éventuellement la thérapeutique. Par cette même aiguille, on injectera lentement quelques ml d'une solution isotonique d'un antibiotique à large spectre (néomycine, kanamycine par exemple). Le traitement antibiotique institué à temps et bien conduit peut permettre d'éviter l'orbitotomie évacuatrice.

Les antibiotiques ont par ailleurs un rôle préventif par la place qu'ils occupent dans le traitement des infections suppurées des cavités sinusales périorbitaires.

2° La thrombophlébite orbitaire

Succédant à une infection de voisinage, transmise à l'orbite par voie veineuse, elle est due en général au staphylocoque et doit être traitée préventivement. L'administration d'antibiotiques de façon systématique en cas de furoncle de l'aile du nez, du front, préviendra son apparition. La méthicilline à forte dose paraît être actuellement l'antibiotique de choix. Elle sera administrée jusqu'à 48 heures après la guérison. Des hémocultures répétées seront effectuées. En présence d'un résultat positif, l'antibiothérapie sera dirigée par un généraliste.

3° Les ostéopériostites orbitaires aigues

Egalement à staphylocoques, elles doivent être traitées par une antibiothérapie générale prolongée faite d'une association antibiotique antistaphylococcique complétée naturellement par l'incision si une collection purulente est décelée.

4° Les ténonites

Les formes séreuses réactionnelles guérissent habituellement avec le traitement de l'affection causale, souvent sans que les antibiotiques soient nécessaires.

Par contre, les ténonites suppurées, dues au staphylocoque ou au gonocoque, requièrent une antibiothérapie à forte dose, si l'on veut éviter l'abcédation et surtout la propagation au globe (dans la mesure où il ne participait pas initialement à l'infection).

V. — CONJONCTIVITES INFECTIEUSES

Le traitement de ces conjonctivites devrait être orienté par un examen bactériologique et éventuellement un antibiogramme.

En pratique, il est rare qu'il en soit ainsi. En effet, c'est dans le domaine des conjonctivites infectieuses que les antibiotiques ont compté les plus grands succès en ophtalmologie, et il est d'usage pour beaucoup d'ophtalmologistes de ne pas imposer au malade les frais de recherches de laboratoire. De plus, ces examens bactériologiques ne sont pas toujours réalisables, et d'ailleurs les résultats de l'antibiogramme ne tiennent aucun compte des concentrations élevées en antibiotiques réalisées au contact du germe lors des conjonctivites. L'administration locale systématique d'antibiotiques devant toute affection inflammatoire

de la conjonctive est donc devenue une règle dans la pratique courante.

Les conjonctivites à germes figurés sont ajourd'hui moins fréquentes que les conjonctivites virales et les réactions allergiques. Lorsqu'on observe des cas de conjonctivites aiguës à germes banaux, la thérapeutique antibiotique de routine est parfois insuffisante. On est alors conduit à envisager le traitement des conjonctivites infectieuses sur des bases bactériologiques que les succès rapides des premiers antibiotiques avaient fait négliger (Offret et Lombard [110]).

Vu dans le cadre de la thérapeutique antibiotique, le classement des conjonctivites peut être effectué de la façon suivante :

1° Les conjonctivites qui cèdent aux antibiotiques administrés localement

En présence d'une conjonctivite diffuse, qu'elle soit catarrhale ou purulente, on doit en principe effectuer un prélèvement, en sachant qu'un simple frottis est insuffisant et qu'une culture est nécessaire. Ces examens peuvent paraître inutiles, car lorsque les résultats nous parviennent, le malade est souvent guéri et, par ailleurs, ils sont critiquables : la présence du pneumocoque dans la sécrétion ne signifie pas « conjonctivite à pneumocoque », comme le dit Bonnet [18]. En pratique, on demandera ces examents bactériologiques lorsque leur réalisation est aisée et on n'utilisera les résultats que si l'antibiotique administré d'emblée n'a pas apporté d'amélioration.

Si les sécrétions sont abondantes, le traitement local doit être précédé d'un lavage avec une solution très diluée d'oxycyanure de mercure ou de permanganate de potassium ou simplement de sérum physiologique.

En cas d'atteinte unilatérale, les deux yeux doivent bénéficier de la thérapeutique locale, mais il faut veiller à ne pas ensemencer l'œil sain avec le flacon souillé au contact de l'œil atteint.

Quel que soit le collyre antibiotique choisi, il ne doit jamais être utilisé à l'aide d'un compte-goutte mais avec un flacon verseur. Les solutions doivent être préférées aux pommades qui voilent momentanément la vision et provoquent davantage de réactions allergiques. Pendant les premiers jours du traitement, il convient de prescrire des instillations très rapprochées de la solution choisie, au moins pendant la première journée du traitement. Avant

le coucher, les cils doivent être enduits avec la pommade prescrite.

En présence d'une conjonctivite infectieuse, dont le germe n'est pas connu et compte tenu des notions d'efficacité, de tolérance et de stabilité, nous pensons que les antibiotiques actuellement préférables, sous forme de collyres, sont le chloramphénicol, la néomycine et sous forme de pommade ophtalmique une des trois tétracyclines usuelles.

La place des antibiotiques dans quelques cas mérite d'être discutée.

a) *Les conjonctivites aiguës à pneumocoques,* fréquentes chez l'enfant sont rapidement jugulées par les antibiotiques. Les collyres à la pénicilline classiquement conseillés, ne seront pas utilisés du fait du risque de réaction locale. La néomycine est théoriquement peu efficace. Par contre, la bacitracine, le chloramphénicol et les tétracyclines sont très actifs et pourront servir également au traitement de l'infection concomitante des voies lacrymales et du rhinopharynx.

Mais les lotions tièdes et de légers lavages au sérum physiologique associés à des instillations d'un collyre au sulfate de zinc, à l'argyrol ou au mercurochrome, gardent leurs partisans.

D'autres auteurs préfèrent instituer d'emblée un traitement antibiotique général associé (Goddé-Joly [64]).

b) *Les conjonctivites gonococciques,* autrefois si fréquentes et si graves chez le *nouveau-né* par leurs complications cornéennes et l'ophtalmie, sont devenues extrêmement rares depuis l'instillation prophylactique obligatoire de collyre au nitrate d'argent. Bien que douloureuse, cette méthode de Crédé est encore bien souvent préférée aux divers collyres antibiotiques successivement préconisés par différents auteurs. Selon Nataf [106], en particulier, la méthode de Crédé a donné de telles preuves d'efficacité qu'il ne faudrait la remplacer que lorsqu'on aura la certitude de l'action locale équivalente des collyres antibiotiques.

Le collyre à la pénicilline ne nous paraît pas recommandable du fait de la fréquence des réactions locales et du court laps de temps pendant lequel il conserve son efficacité après la mise en solution.

Une méthode prophylactique qui nous semble valable consiste à instiller deux ou trois fois par jour pendant les quelques jours qui suivent la naissance, des gouttes d'un collyre au « Biocidan ». Si, après ce traitement, on constate

l'apparition de quelques sécrétions et d'une hyperhémie conjonctivale, un collyre au chloramphénicol ou à la néomycine amènera alors rapidement la guérison.

L'utilisation systématique des collyres ou pommades antibiotiques paraît donc discutable dans la prophylaxie de la conjonctivite gonococcique.

Par contre, l'antibiothérapie s'impose formellement pour traiter une gonococcie constatée chez une femme enceinte. On réalisera alors un temps capital de la prophylaxie.

Mais lorsque la conjonctivite est déclarée, l'usage des antibiotiques ne se discute plus et doit être institué immédiatement. Ils ont rendu bénigne la conjonctivite gonococcique du nouveau-né traitée précocement. L'ouverture prudente des paupières laisse écouler un pus crémeux que l'on prélève et on n'attendra pas, évidemment, le résultat bactériologique pour commencer le traitement. Un collyre à la pénicilline ou de préférence à la néomycine, au chloramphénicol ou à base d'une tétracycline sera instillé abondamment dans l'œil malade, toutes les dix minutes le premier jour. Ces instillations seront ensuite effectuées chaque trois heures les jours suivants. Pour la nuit, on appliquera une pommade à base d'une tétracycline.

La guérison est en règle obtenue en trois jours mais le traitement sera continué pendant une durée au moins égale.

Cette conjonctivite peut être unilatérale. Il sera alors indiqué d'instiller l'antibiotique choisi dans l'œil sain, à un rythme moindre que dans l'œil malade, en utilisant un autre flacon et en prenant de grands soins d'asepsie afin d'éviter la contamination.

Dans les formes compliquées ou traitées tardivement, on doit associer une pénicillinothérapie générale. Cependant, même dans les cas prix au début, Nataf [106] conseille d'administrer 200 000 U. de pénicilline G par jour en trois fois.

Les antibiotiques, qui ont contribué à faire diminuer la fréquence de ces conjonctivites devenues rares depuis l'instauration de la méthode de Crédé, amèneront donc rapidement la guérison des cas que l'on peut encore observer. Les complications autrefois si fréquentes et si graves ne s'observent plus que dans les formes traitées incorrectement.

Il importe cependant de remarquer que ces conjonctivites à gonocoques du nouveau-né sont actuellement beau-

coup moins fréquentes que les conjonctivites à inclusions. Celles-ci sont justiciables, en pratique, du même traitement par les antibiotiques locaux. En attendant le résultat de l'examen bactériologique, mieux vaut en effet administrer un collyre antibiotique que de s'abstenir au cas où il se serait agi d'une conjonctivite à gonocoques.

c) *Les conjonctivites aiguës à staphylocoques* seraient guéries souvent par de simples irrigations à de fréquents intervalles, avec la solution d'oxycyanure à 1/5 000 selon Leopold [78]. En pratique, les antibiotiques tels la néomycine ou le chloramphénicol sont utilisés. En cas d'échec du traitement et si l'examen bactériologique montre du staphylocoque en abondance, il conviendra de prescrire des instillations de méthicilline.

Dans les formes chroniques, s'accompagnant d'infection des bords ciliaires, c'est le traitement de la blépharite qui est le problème délicat.

d) *Les conjonctivites aiguës à bacilles de Koch-Weeks,* devenues rares, cèdent bien aux collyres à la néomycine ou à la colistine. Mais les classiques antiseptiques conservent leurs partisans.

e) *Les conjonctivites subaiguës à diplobacilles de Morax-Axenfeld* résistent aux antibiotiques habituels. Le collyre à la colistine ou des instillations d'une solution de polymyxine B à 0,1 p. 100 sont appelés à remplacer le collyre au sulfate de zinc dont l'instillation est désagréable.

f) Les conjonctivites infectieuses survenant sur un œil porteur d'une intervention fistulisante pour glaucome demandent une antibiothérapie locale immédiate et énergique.

2° Conjonctivites pour le traitement desquelles la thérapeutique antibiotique locale est insuffisante

a) *Les conjonctivites pseudo-membraneuses à bacilles de Klebs-Loeffler* accompagnaient l'angine ou étaient associées à une localisation méconnue des fosses nasales ou du cavum. Outre la thérapeutique spécifique de la diphtérie, le danger d'association du streptocoque incite à ordonner un traitement antibiotique local et général des cas exceptionnels que l'on peut voir actuellement. Coppez [39] conseille d'associer au sérum antidiphtérique un antibiotique à large spectre et d'effectuer des lavages avec une solution d'oxycyanure de mercure à 0,2 p. 100 suivis d'application abon-

dante de pommade à l'auréomycine ou au chloramphénicol dans les culs-de-sac.

b) *Les conjonctivites gonococciques de l'adulte* nécessitent l'association de l'antibiothérapie générale.

3° Conjonctivites pour le traitement desquelles les antibiotiques sont inefficaces

Ce chapitre comprenant les conjonctivites allergiques et virales sort du cadre de notre sujet qui se limite aux infections bactériennes. Le *trachome* mérite cependant de nous retenir. En effet, les antibiotiques apportent une aide précieuse dans la lutte contre ce fléau. La plupart des auteurs avec Nataf [107] leur reconnaissent une efficacité certaine sur les infections surajoutées. Cet auteur souligne l'action locale de l'auréomycine, de la terramycine et de l'érythromycine, non seulement sur les germes associés mais aussi, peut-être, sur le processus trachomateux. Il conseille d'associer l'antibiothérapie locale à la sulfamidothérapie générale.

Par ailleurs, l'application oculaire prolongée de pommades antibiotiques, à base d'une tétracycline en particulier, constitue, chez les sujets vivant en région d'endémie trachomateuse, une prophylaxie certaine en prévenant les conjonctivites aiguës saisonnières qui ouvrent souvent la voie au trachome.

B. — INFECTIONS DU GLOBE OCULAIRE

I. — LESIONS INFECTIEUSES BACTERIENNES DE LA CORNEE

Quelques remarques préliminaires paraissent nécessaires :

— Du fait de la fréquence de l'infection virale surajoutée ou primitive, il est prudent de ne jamais associer un corticoïde à l'antibiotique prescrit localement, pour traiter les ulcérations de la cornée.

— L'érosion cornéenne favorise la diffusion locale des antibiotiques. Cependant, il sera souvent nécessaire d'associer une antibiothérapie générale. Cette thérapeutique mixte doit employer simultanément le ou les mêmes antibiotiques choisis, par les voies générale et locale, en alternant et associant les divers modes d'introduction afin de maintenir une concentration efficace au contact du foyer infecté.

— Si l'urgence de l'antibiothérapie semble souvent manifeste, l'application d'antibiotiques multiples comme toutes les autres tentatives thérapeutiques n'amèneront pas la guérison, si on a négligé de traiter une dacryocystite associée.

— Le prélèvement bactériologique apparaît plein d'intérêt. Il sera effectué au niveau du bord de l'ulcère et au niveau de l'hypopyon, si on décide d'évacuer celui-ci comme le conseille Bonnet [18].

— Les injections sous-conjonctivales de néomycine nous semblent une arme thérapeutique très efficace, en général.

Les antibiotiques ont une place plus ou moins importante dans le traitement des différentes kératites.

1° Les complications cornéennes des conjonctivites, gonococciques et strepto-diphtériques en particulier, sont

devenues encore plus exceptionnelles depuis l'avènement des antibiotiques.

2° Dans les kératites superficielles traumatiques ou infectieuses, utilisés localement, ils donnent d'excellents résultats. Il n'en est pas de même en ce qui concerne les kératites virales, de plus en plus fréquentes actuellement.

3° Les kératites ulcéreuses ont vu leur pronostic transformé par les antibiotiques. Ils occupent une place de choix dans le traitement des ulcères parenchymateux de la cornée, dont le type est l'ulcère à hypopyon. Mais, avec le temps, leur action semble être devenue beaucoup moins efficace, si bien que les thérapeutiques classiques, les chocs thermiques, sauf contre-indication, les cautérisations locales tendent à retrouver la faveur qu'ils avaient perdue.

L'unanimité des différents auteurs sur la place qu'occupe la *pénicilline* est faite depuis longtemps.

Guillaumat [68] conseille de l'employer, sous forme de collyre à instiller toutes les deux heures, de pommade, et surtout en injections sous-conjonctivales dosées à 50 000 ou 100 000 U./ml, à diluer dans une solution anesthésique. Ces diverses voies d'application visent à maintenir une concentration antibiotique efficace et permanente. Il pourrait donc paraître intéressant d'utiliser les bains oculaires, mais des instillations très fréquemment répétées, plus pratiques, auront le même effet.

Dans le cas d'infection grave, Favaloro [52] pratique des instillations de la façon suivante : une ou deux gouttes toutes les 2 à 5 minutes pendant 2 ou 3 heures, puis toutes les 30 minutes pendant 12 heures, puis toutes les 1 ou 2 heures pendant 48 heures, au bout desquelles le sac conjonctival et la cornée doivent être stériles. Quand une telle fréquence d'instillation n'est pas réalisable, il est nécessaire d'utiliser les pommades ou tampons de coton imbibés de pénicilline pour obtenir autant que possible la continuité d'action nécessaire. Rares sont les auteurs qui conseillent l'ionophorèse. Cette méthode, ainsi que les injections sous-conjonctivales, provoquent cependant une diffusion locale importante et de longue durée. L'ionophorèse présentant de nombreux inconvénients, la méthode des injections sous-conjonctivales apparaît la plus rationnelle et la plus efficace. Ces injections se pratiqueront à 5 à 10 mm du limbe en un point correspondant au foyer cornéen.

Ces injections sous-conjonctivales doivent être utilisées d'emblée en présence d'un ulcère grave ou secondairement

lorsqu'en cas d'un ulcère sans hypopyon, on note après 24 à 48 heures un échec de la thérapeutique.

Pour maintenir de façon permanente une concentration de pénicilline efficace dans la cornée et dans la chambre antérieure, 100 000 U seront injectées sous la conjonctive 3 ou 4 fois par jour, ou seulement 2 fois si on ajoute au solvant quelques gouttes d'adrénaline à 1 p. 1 000.

Les fortes doses, comme 1 000 000 U dissoutes dans 0,7 ml de solution d'atropine à 0,25 p. 100+0,3 ml de solution d'adrénaline à 1 p. 1 000, que préconisent Sorsby et Burn [124], nous paraissent devoir être déconseillées car elles entraînent des réactions conjonctivales qui risquent de gêner de nouvelles injections et qui surtout peuvent être nuisibles à la nutrition et à la résistance de la cornée.

Les troubles trophiques sont, en effet, particulièrement à craindre. Si un traitement énergique n'a pas été institué précocement (et, parfois, malgré un traitement parfaitement conduit), le processus de nécrose l'emporte sur les mécanismes de défense. Si cette redoutable éventualité, qui risque de conduire à la perforation de la cornée, se manifeste et si elle n'est pas en rapport avec une déficience grave de l'état général ou une infection méconnue des voies lacrymales, on doit penser avec Favaloro [52] que l'absence fréquente de recherche bactériologique explique, souvent actuellement, les insuccès que l'on observe avec l'antibiothérapie. Ceux-ci s'expliquent soit par la résistance des germes, soit par suite d'un choix inexact de l'antibiotique ou de sa posologie ou de son mode d'utilisation.

L'identification des germes et la connaissance de leur sensibilité nous paraissent donc indispensables en cas d'ulcère cornéen parenchymateux, qu'il y ait ou non un hypopyon. Le prélèvement, qui est aussi important que l'exploration des voies locrymales, doit être effectué au niveau du bord de l'ulcère. L'examen doit également porter sur le liquide évacué si on décide une paracentèse de la cornée. Le pneumocoque est moins souvent en cause qu'autrefois et les termes « ulcère à hypopyon » et « ulcère à pneumocoque » ne sont plus synonymes. Le streptocoque, le staphylocoque doré, souvent pénicillino-résistant et des bacilles gram-négatifs sont en cause actuellement. On conçoit donc que l'usage isolé de la pénicilline risque d'aboutir à des échecs.

En pratique, que l'on ait ou non la possibilité d'effectuer ces examens bactériologiques, nous pensons que l'on doit prescrire la pénicilline G à doses élevées par la voie

générale et sous-conjonctivale associée : à la streptomycine ou à la kanamycine pour la voie générale, et à la néomycine pour la voie locale.

Au bout de 48 heures, si ce traitement est inefficace, l'identification du germe et l'antibiogramme, si on a pu les effectuer, permettront de choisir l'antibiotique électif. Sinon, on aura recours à l'association chloramphénicol-colistine, toujours par les voies générale et locale et à fortes doses.

Si l'ulcère tarde à cicatriser, la tarsorraphie médiane sera indiquée. Elle ne doit pas être totale pour permettre, d'une part, de suivre l'évolution et, d'autre part, de continuer l'application de la thérapeutique locale, dont les antibiotiques.

II. — UVEITES PAR INFECTIONS FOCALES

Les antibiotiques, venant après les sulfamides, se sont montrés peu efficaces dans le traitement des uvéites. Etant donné la nature essentiellement allergique du processus uvéal, Franceschetti [55] pense que l'on ne peut considérer l'antibiothérapie que comme un adjuvant à la corticothérapie, agissant beaucoup plus sur le terrain que sur les lésions uvéales elles-mêmes. Les antibiotiques peuvent, cependant, être utiles par leur action sur les infections focales ou concomitantes. C'est pourquoi il paraît presque toujours nécessaire d'en faire une cure.

On a intérêt à faire précéder les traitements du foyer primaire (dents, amygdales, sinus...) d'un traitement général par les antibiotiques pour éviter une exacerbation de l'uvéite due à la mobilisation des germes infectieux ou de leurs toxines.

De plus, l'antibiothérapie sera poursuivie après le traitement du foyer initial, si celui-ci est extirpable. Dans certains cas, la mise en évidence du germe, en particulier au niveau du foyer primitif pourra permettre de rechercher sa sensibilité aux antibiotiques (Calmettes [25]).

Si l'exérèse du foyer infectant est impossible, l'antibiothérapie sera utile pour tenter de le stériliser.

Mais les rechutes, fréquentes, malgré l'ablation du foyer, posent le problème d'une allergie microbienne persistante contre laquelle les antibiotiques sont pratiquement inefficaces.

Cependant, bien que le plus souvent les malades atteints d'uvéite ne tirent apparemment aucun bénéfice de l'antibio-

thérapie, l'administration de l'association pénicilline-streptomycine (1 000 000 U+ 1 g par jour) injectable ou de tétracycline (1,50 g) par voie orale, demeure actuellement une règle.

On pourrait même penser qu'une posologie plus élevée pendant quelques jours serait plus efficace. En effet, on sait que dans une iridocyclite, la ponction de la chambre antérieure, outre son intérêt diagnostic, amène souvent la diminution des signes inflammatoires et l'amorce d'une régression des symptômes. Or, cette ponction camérulaire, faite chez un tel malade, alors soumis à une antibiothérapie générale, provoque la formation d'humeur seconde dans laquelle non seulement la concentration des anticorps est augmentée, mais aussi celle des antibiotiques administrés. Il n'est pas exclu que cet accroissement de la concentration antibiotique au niveau des lésions soit responsable, en partie, de l'évolution favorable. Ce fait concorde avec l'opinion de François [57] selon lequel l'administration d'antibiotique par voie sous-conjonctivale est parfois suffisante pour enrayer une uvéite antérieure pure. La recherche d'une concentration oculaire élevée dans le cas d'uvéite pourra donc être tentée.

En cas d'échec des antibiotiques, on continuera malgré tout leur administration en les associant selon les cas à la protéinothérapie, la vaccinothérapie, les abcès de fixation, la radiothérapie anti-inflammatoire ou surtout aux corticoïdes.

Dans le cas particulier de l'uvéite récidivante à hypopyon, il conviendra d'administrer une tétracycline ou l'association pénicilline-streptomycine en plus du traitement hormonal par la cortisone ou ses dérivés. Mais l'antibiothérapie isolée n'a jamais prévenu les rechutes de cette affection et est inefficace à elle seule (Braley [19]). Selon Michiels [95], la streptomycine pourrait même déclencher un accès par réaction d'hypersensibilité à cet antibiotique.

III. — NEVRITES OPTIQUES

Quel que soit le type d'une névrite optique aiguë, si des signes cliniques, les résultats de la vitesse de sédimentation, de l'examen hématologique, permettent de penser à une infection bactérienne, Offret et Lombard [110] conseillent l'institution immédiate d'un traitement comportant 2 g par jour de tétracycline, associée à la deltacortisone par voie orale.

C'est sous couvert de ce traitement que seront pratiquées les recherches ayant pour but la localisation et la cure, éventuellement chirurgicale, du foyer infectieux (sinusien, dentaire...).

En présence d'une forme subaiguë, on tend actuellement à administrer systématiquement des antibiotiques et des corticoïdes. Même dans les cas d'arachnoïdite optochiasmatique, cette thérapeutique semble devoir être préférée le plus souvent à l'intervention neuro-chirurgicale.

Mais l'action des antibiotiques d'après Bregeat et Juge [21] est surtout prophylactique sur les infections qui risquent de se compliquer de névrite optique car leur action curatrice ne paraît pas plus efficace que celle des médicaments classiques.

IV. — SCLERITES INFECTIEUSES

Les antibiotiques en application locale et générale ont, selon Bregeat [20], amélioré le pronostic et diminué la fréquence des sclérites suppurées, affections déjà rares. C'est le cas de l'abcès périscléral à staphylocoques qui a vu son évolution transformée.

En l'absence d'identification microbienne, lors de ces sclérites infectieuses, symptomatiques selon Bonnet [18] d'une infection du tractus uvéal, on aura recours à la pénicilline à hautes doses (2 000 000 U et plus) associée à la streptomycine (1 g). Les mesures diagnostiques, en particulier l'hémoculture, et thérapeutiques doivent être les mêmes que dans le cas d'ophtalmie métastatique.

V. — OPHTALMIE METASTATIQUE

Ces infections intra-oculaires *endogènes*, localisations oculaires d'une septicémie, sont devenues rares. Les médications anti-infectieuses modernes, avec les antibiotiques, ont non seulement réduit la fréquence mais aussi profondément modifié la physionomie clinique et transformé le pronostic des septicémies causales. On observe en particulier des formes de virulence atténuée et il nous est donné plus souvent qu'autrefois de constater la localisation initiale de l'infection métastatique sur la choroïde et sur la rétine (Bonnet [18]).

Les antibiotiques sont très précieux pour le traitement de la septicémie causale. On doit cependant leur associer un traitement adjuvant pour stimuler les défenses de

l'organisme et l'aider à lutter contre la généralisation de l'infection, pour limiter puis stériliser les foyers métastatiques, dont l'endophtalmie. Le traitement antibiotique doit en effet agir non seulement sur la métastase infectieuse oculaire mais encore sur les autres métastases éventuelles, au niveau du foyer initial et dans le sang pour combattre la dissémination.

Ce qui importe en pratique, c'est d'envisager la possibilité d'un état septicémique et de pratiquer des hémocultures permettant de confirmer le diagnostic de septicémie, d'identifier le germe en cause et d'étudier son comportement *in vitro* en face des antibiotiques. Les prélèvements dans l'humeur vitrée n'étant pas recommandables et l'humeur aqueuse contenant rarement le germe en cause, l'hémoculture présente un intérêt majeur.

On choisira de préférence les antibiotiques qui diffusent bien et qui, administrés par voie générale, puissent atteindre le germe jusqu'au niveau du ou des foyers et qui puissent être apportés par les voies sous-conjonctivale, intra-camérienne, exceptionnellement intra-vitréenne, au contact du germe.

L'association de la corticothérapie paraît utile dans les cas de septicémie avec localisation oculaire. Quel que soit le dérivé employé, le traitement hormonal sera de courte durée, donné d'emblée à doses élevées puis progressivement décroissantes. La voie locale en injections sous-conjonctivales doit être également employée.

Ainsi l'antibiothérapie a-t-elle transformé le pronostic de l'ophtalmie endogène. L'administration, aussitôt après le prélèvement sanguin, de l'association à la streptomycine et à la pénicilline G à doses massives par la voie générale, de néomycine en injections sous-conjonctivales et de cortisone par la voie générale et locale amènera souvent la guérison. En cas d'échec, l'antibiothérapie sera orientée par l'hémoculture.

Mais surtout, le traitement énergique par les antibiotiques de la dissémination sanguine dès les premières heures de la constitution de l'état septicémique réalise la prophylaxie de la septicémie et de l'endophtalmie consécutive. Dans certains cas, l'antibiothérapie doit être administrée préventivement, lors de l'endocardite infectieuse subaiguë par exemple. Le traitement correct du foyer infectieux initial suppose de plus une thérapeutique chirurgicale directe toutes les fois qu'elle est réalisable ou sinon une antibiothérapie correcte, autant que possible locale.

L'ophtalmie endogène d'origine métastatique n'est donc généralement qu'un épisode au cours d'une septicémie, c'est-à-dire que le traitement ne relève pas uniquement de l'ophtalmologiste. Celui-ci devra recourir au généraliste qui décidera, en définitive, de la posologie et du choix des antibiotiques, de l'association de la corticothérapie et éventuellement du traitement anticoagulant.

VI. — INFECTIONS OCULAIRES POST-OPERATOIRES

Les infections oculaires post-opératoires revêtent deux aspects très différents selon que l'intervention porte sur les annexes ou sur le globe oculaire lui-même.

Les opérations portant sur les annexes exposent à l'infection extra-oculaire dont la prophylaxie et le traitement obéissent aux règles habituelles de la lutte contre l'infection en chirurgie et d'une façon générale le pronostic est bon. Les opérations portant sur le globe oculaire pour cataracte, glaucome, ainsi que les kératoplasties et les résections sclérales exposent à l'infection endoculaire. Le traitement de ces infections n'obéit pas à des règles bien définies. Une fois établies, elles sont de mauvais pronostic. La meilleure arme réside dans la prévention.

1° Les infections extra-oculaires

Le rôle qu'ont ici les antibiotiques diffère peu de celui qu'ils jouent en chirurgie générale.

1. — *Chirurgie des voies lacrymales*

Les effets des antibiotiques sur l'infection des voies lacrymales sont en général rapides. Mais il convient de se montrer méfiant à l'égard des guérisons qu'ils provoquent (Guillaumat et Paufique [69]), et ce n'est que lorsque les signes infectieux auront disparu que la dacryocystectomie ou la dacryostomie pourront être effectuées sous couvert d'une antibiothérapie générale. Ainsi, des indications bien posées et une bonne technique éviteront les sévères infections post-opératoires qui répondent mal aux antibiotiques et obligent à enlever les sutures et à drainer. Il convient donc d'attendre plusieurs jours avant d'opérer qu'une poussée aiguë de dacryocystite guérisse sous l'influence d'une antibiothéragie comprenant l'association habituelle pénicilline G-streptomycine (2 000 000 U + 1 g par 24 h),

relayée éventuellement par l'antibiotique électif indiqué par l'antibiogramme.

2. — *Chirurgie palpébrale*

C'est dans les greffes que le traitement antibiotique bien conduit rend le maximum de services. L'infection est en effet responsable de nombreux échecs. Il convient de débarrasser le lit du greffon non seulement de tout tissu nécrosé mais encore de tout germe pyogène. Le nettoyage au Dakin sera suivi d'un contrôle bactériologique. La thérapeutique locale et générale à large spectre ou fondée sur le résultat de l'examen bactériologique sera souvent déterminante dans l'échec ou le succès d'une greffe.

Par ailleurs, après une tarsorraphie, le dépôt d'une pommade ophtalmique d'un antibiotique à large spectre est un geste habituel mais selon Fasanella [51] l'infiltration de pommade entre les surfaces serait parfois une cause d'échec de cette intervention.

3. — *Enucléation. Eviscération.*

Le danger infectieux avec les antibiotiques est infime dans l'énucléation par rapport à ce qu'il est encore dans l'éviscération (Stone [132]). Pendant les deux semaines qui suivent l'acte opératoire, on applique localement une pommade ou un collyre d'un antibiotique à large spectre, tétracycline à 1 p. 100 par exemple. Après chaque lavage, il convient de placer un peu de pommade antibiotique sur la prothèse. En cas d'irritation conjonctivale chronique, si la prothèse n'est pas en cause, en particulier du fait de son usure exagérée, il faudra prescrire un collyre à l'Argyrol ou ou « Biocidan » dans la journée et une pommade ophtalmique antibiotique chaque soir. Mais il sera préférable de réserver les antibiotiques aux infections sévères.

4. — *Exentération*

Avant les antibiotiques, l'infection secondaire, l'ostéomyélite étaient fréquentes et se compliquaient parfois d'abcès du cerveau et de méningite. Les techniques actuelles associées à une thérapeutique antibiotique générale et suivies de l'application d'un pansement compressif, imbibé d'antibiotiques, rarement renouvelé [69] permettront une intervention plastique ultérieure en empêchant généralement le développement d'une infection immédiate. Si celle-

ci se déclarait, elle exigerait d'urgence une antibiothérapie massive par voie générale.

5. — *Les autres interventions*

Celles-ci ne sont pas davantage à l'abri des accidents infectieux. Certaines exposent à l'infection orbitaire et endoculaire. L'intervention sur un muscle moteur de l'œil peut être suivie d'une infection orbitaire ou entraîner la récidive d'une éventuelle inflammation endoculaire. De même, les résections sclérales exposent à l'infection orbitaire mais également, selon Corcelle [40], à la panophtalmie. L'antibiothérapie générale prophylactique, selon les techniques exposées dans le chapitre suivant, sera instituée.

2° Les infections intra-oculaires

Depuis l'apparition des antibiotiques, les redoutables panophtalmies ont encore diminué de fréquence et la propreté post-opératoire des pansements a succédé aux sécrétions abondantes qui souvent les souillaient pendant des semaines.

La valeur des antibiotiques est, en premier lieu, préventive. Mais, l'aide indiscutable qu'ils nous apportent, n'autorise pas à relâcher les mesures d'asepsie. Celles-ci demeurent indispensables, ainsi que les précautions rigoureuses, lors des pansements post-opératoires. En l'absence d'une prévention suffisante de l'infection et parfois malgré un traitement prophylactique parfaitement conduit, l'infection post-opératoire se manifeste. Son diagnostic précoce n'est pas toujours facile et il existe des formes mineures qui doivent cependant être traitées aussi énergiquement qu'une forme grave. Pour conserver au maximum la vision, il faut traiter le plus tôt possible, sinon le traitement permettra peut-être de conserver l'œil, mais la fonction sera perdue car les antibiotiques ne peuvent pas transformer un œil atteint de panophtalmie en un organe fonctionnel.

1. — Prophylaxie

L'ouverture du globe oculaire l'expose à l'infection. On conçoit donc que la stérilisation de la conjonctive, des paupières et des voies lacrymales soit un temps essentiel de la prophylaxie. Les statistiques de différents auteurs ont montré que l'avènement des antibiotiques avait coïncidé avec une réduction sensible des infections post-opératoires. Ceci ne doit cependant pas nous laisser penser qu'il suffit d'ins-

tiller une goutte d'une solution antibiotique ni même de la répandre à profusion dans le sac conjonctival au début ou à la fin ou à ces deux instants d'une opération intra-oculaire. Avec un champ opératoire stérile, un tel traitement est inutile et n'est même pas sans danger, car une réaction allergique est toujours à craindre. Mais avec un champ opératoire souillé, une telle manœuvre a peu de chances de contrôler l'infection car un contact antibiotique momentané est en général insuffisant. Et cependant, même après un traitement prophylactique de longue durée, l'infection post-opératoire demeure encore une question préoccupante. L'administration prophylactique des antibiotiques n'a pas, en effet, réduit à néant cette complication de l'acte chirurgical. Cela explique peut-être que l'accord ne soit pas fait, non seulement quant à la façon de conduire le traitement antibiotique prophylactique, mais encore quant à sa nécessité. Même le principe du lavage effectué la veille et le matin de l'opération avec une solution antiseptique ou seulement du sérum chloruré isotonique tiède qui élimine mécaniquement une éventuelle flore bactérienne, n'est pas admis par tous les opérateurs. Certains accusent, en effet, ces lavages de compromettre l'action physiologique normale du lizozyme.

L'accord n'est pas fait non plus sur la nécessité et les modalités de l'examen bactériologique pré-opératoire destiné à orienter le traitement antibiotique.

On comprend que différentes attitudes soient prônées pour prévenir l'infection post-opératoire.

a) Corcelle [40] considère le frottis conjonctival comme le premier acte qui doit suivre actuellement la décision opératoire, 10 à 15 jours avant l'acte chirurgical.

S'il est négatif, une thérapeutique *a minima* sera instituée et les antibiotiques ne sont pas spécialement conseillés.

Si le frottis est douteux, beaucoup d'opérateurs font systématiquement un traitement prophylactique, parfois très intense, chacun ayant ses préférences sur le choix du médicament. Les différents antibiotiques ont été prônés tour à tour, mais de nombreux auteurs leur préfèrent encore les classiques antiseptiques à base de sels métalliques le plus souvent : l'argyrol, le sulfate de zinc, le mercurochrome, etc... sont très utilisés.

Si le frottis montre un germe pathogène, une culture suivie d'un antibiogramme viendra le compléter. On utilisera alors l'antibiotique électif pendant 10 à 15 jours, ainsi

qu'à la fin de l'opération. Un traitement général sera indiqué en cas d'infection importante.

b) Legrand [76] conseille d'effectuer le prélèvement des sécrétions conjonctivales seulement le matin même de l'intervention, un traitement local par un antiseptique (argyrol) ou un antibiotique (chloramphénicol) ayant été effectué au préalable pendant une semaine. Si le frottis décèle une flore pathogène, l'intervention sera alors retardée et on demandera à un antibiogramme d'indiquer l'antibiotique à utiliser de préférence.

c) Nombreux sont les auteurs qui ne font pas d'examen bactériologique et prescrivent un antiseptique ou un antibiotique à large spectre 2 ou 3 fois par jour pendant la semaine précédant l'intervention. Il est en effet très difficile de faire un diagnostic bactériologique exact sur l'aspect d'un simple frottis, et lorsque celui-ci est effectué à la suite d'un traitement anti-infectieux, il est impossible de distinguer un germe vivant d'un germe mort, par ce simple examen direct.

On emploie donc souvent un antibiotique sans examen bactériologique préalable. Celui-ci n'est d'ailleurs pas toujours réalisable en pratique et son utilité a été mise en doute. Burns [23], étudiant particulièrement les circonstances d'apparition des infections post-opératoires, affirme que l'étude bactériologique pré-opératoire n'est pas d'un grand secours; en particulier, les bactéries isolées des yeux cliniquement non infectés, généralement peu pathogènes, ne peuvent pas le plus souvent être tenues pour responsables de l'infection post-opératoire. De son côté, Leopold [80] remarque que la culture pré-opératoire n'indique pas de façon valable le risque d'accidents infectieux, car des infections ont pu être observées après des cultures pré-opératoires stériles et ne sont, par contre, pas apparues malgré la présence de germes hautement pathogènes comme le staphylocoque doré retrouvé avant et même après l'opération, malgré le traitement prophylactique.

d) Leopold, après ces réserves, conseille cependant de choisir l'antibiotique électif, soit après l'étude bactériologique, soit en se basant sur les germes en cause dans les cas des infections oculaires post-opératoires que l'on a pu rencontrer dans le service où l'on va opérer. Cet auteur, partisan de l'antibiothérapie locale et générale systématique, préconise de procéder d'abord à des prélèvements, dans le but de cultures, au niveau du bord des paupières et des

culs-de-sac au moins deux jours avant l'intervention. Si on trouve des germes pathogènes, il faut traiter localement jusqu'à l'obtention de deux cultures négatives. La thérapeutique locale avec les pommades ou les gouttes pouvant ne pas faire pénétrer l'antibiotique dans les glandes infectées, Leopold préconise de recourir à l'ionophorèse palpébrale et au lavage des voies lacrymales avec l'antibiotique adéquat. Associé à cet usage local d'antibiotiques, mineurs de préférence, il prescrit surtout, pour l'antibiothérapie générale prophylactique, le chloramphénicol *per os* à la dose d'attaque de 3 g et d'entretien de 1 g toutes les 8 heures, pendant un court laps de temps s'étendant de 3 heures avant l'opération jusqu'à 48 heures après. Il accorde la seconde place à la kanamycine en injections I.M., à la dose d'attaque de 3 g et d'entretien de 1 g toutes les 8 heures. La troisième place revient à l'association pénicilline G-streptomycine en injections I.M. à la dose d'attaque de 1 million d'U + 2 g et d'entretien de 1 million d'U + 1 g toutes les 8 heures. Dans ces deux derniers cas, la durée du traitement s'étend de 1 heure avant à 48 heures après l'opération. La tétracycline administrée *per os* prend enfin place dans cet ordre de préférence juste avant les sulfamides, à la dose d'attaque de 3 g et d'entretien de 1 g toutes les 8 heures de 3 heures avant jusqu'à 48 heures après l'opération.

Cet auteur discute ensuite la question des injections sous-conjonctivales systématiques. Il rejette l'injection prophylactique post-opératoire de pénicilline-streptomycine (100 000 U + 10 mg en 0,25 ml) que conseille Pearlman [112] du fait du risque de réaction locale qui risquerait d'amener au désastre après une intervention sans histoire, bien que ce dernier déclare avoir ainsi réduit à néant les infections post-opératoires sur 3 226 cataractes opérées, tout en n'ayant observé aucun accident allergique. Leopold préfère pratiquer des injections sous-conjonctivales prophylactiques post-opératoires de 0,5 ml du mélange associant 50 000 U de polymyxine B à 2,5 à 5 mg d'érythromycine ou à 15 000 U de novobiocine ou 10 000 U de bacitracine. Mais selon cet auteur, si on pratique une antibiothérapie par la voie générale, la voie locale par injections sous-conjonctivales n'est pas nécessaire.

e) Le traitement prophylactique nous paraît devoir être adapté à chaque malade :

1. — Le cas le plus classique est réalisé par la conduite à tenir en présence d'un œil sur lequel on compte effectuer

une extraction totale du cristallin pour cataracte sénile, la conjonctive et les paupières n'étant pas enflammées et les voies lacrymales perméables. Par ailleurs, supposons que ce sujet ne présente aucune tare générale et que l'examen n'ait pas décelé une *focal-infection*. Si toutes les conditions d'asepsie peuvent être réalisées pendant la période per et post-opératoire, chez un tel malade, l'emploi des antibiotiques nous semble pouvoir être évité.

Si on a la possibilité de faire un examen bactériologique des sécrétions conjonctivales, avec culture et antibiogramme, on pratiquera celui-ci huit jours avant la date prévue pour l'opération et on ordonnera un collyre antiseptique comme le mercurochrome à 1 p. 100 que l'on instillera 2 ou 3 fois par jour pendant 8 jours. Ce composé mercuriel, après instillation locale, présente sur les antibiotiques l'avantage de réduire aussi bien la flore microbienne habituelle que les champignons. Lorsque 48 heures sont passées, on reçoit la réponse du laboratoire : la culture est en général négative ou présente une flore banale. Le mercurochrome peut suffire. Il sera continué pendant les suites opératoires et sauf incidents on aura pu se dispenser de l'emploi des antibiotiques. Si la culture montre un germe virulent, il conviendra de prescrire alors l'antibiotique électif et d'attendre une culture négative avant d'opérer.

Si l'examen bactériologique n'est pas réalisable, chez ce malade se présentant dans ces mêmes conditions, on ordonnera de même un collyre antiseptique. Par prudence, on pourra prescrire en plus, pendant la semaine précédant l'intervention, une pommade ophtalmique au chloramphénicol ou à la tétracycline à appliquer chaque soir et, après l'opération, lors du renouvellement quotidien du pansement. Une pommade présente l'avantage de bien atteindre le bord palpébral et dans la mesure où l'extrémité du tube ophtalmique n'est pas mise en contact avec la zone traitée, l'antibiotique semble devoir être beaucoup moins facilement souillé, par le pyocyanique en particulier, que dans le cas des collyres. Par ailleurs, même chez un tel malade, le lavage de la chambre antérieure, à la fin de l'intervention, avec une solution de pénicilline, ne nous semble pas indiqué.

Telle est l'attitude qui nous paraît recommandable dans ce cas typique. Si l'examen bactériologique est réalisable, il peut donc parfois apporter un résultat positif et orienter la thérapeutique. Mais une culture stérile ne doit pas amener à un relâchement des mesures d'asepsie.

2. — Les cas d'infection palpébrale ou conjonctivale, qu'elles soient aiguës ou chroniques, que l'on constate chez un malade chez lequel on doit effectuer une opération endoculaire, devront être traités énergiquement avant l'opération. Ici aussi, il sera bon de pratiquer un prélèvement bactériologique, si on en a la possibilité, en vue de la culture et de l'antibiogramme. L'antibiotique à large spectre ou électif appliqué localement pendant une semaine 3 fois par jour ou davantage en cas d'infection importante, permettra alors d'opérer après constatation de la guérison clinique et bactériologique.

Si on ne peut pas réaliser ces examens bactériologiques, on ne doit en aucun cas se contenter d'un frottis et mieux vaut se fonder sur l'expérience pour instituer une antibiothérapie locale. On sait en effet que les germes le plus souvent rencontrés sont le staphylocoque puis le pneumocoque et le streptocoque mais aussi les germes gram-négatifs, plus fréquemment qu'autrefois, semble-t-il, comme le colibacille, le protéus et le redoutable pyocyanique. La pénicilline G reste, sans doute, un des agents les plus utilisés. Or, cet antibiotique est très sensibilisant et inefficace contre les germes gram-négatifs, souvent aussi contre le staphylocoque doré, de plus en plus pénicillino-résistant. On l'a même accusé de provoquer des infections à pyocyaniques soit en introduisant ce germe qui souillait le flacon de pénicilline, non individuel comme il se devrait, soit en favorisant son développement, les germes avec lesquels il entre en compétition ayant été détruits par la pénicilline. C'est pourquoi il nous paraît préférable de lui substituer la néomycine ou le chloramphénicol ou une tétracycline à associer éventuellement à la polymyxine ou à la colimycine si on a des raisons de craindre une infection à pyocyanique.

Le trachome, quand il est cicatrisé et non surinfecté, ne paraît pas grever le pronostic d'une façon particulière (Bérard et Miller [17]). Mais Carli et Autric [33], devant la fréquence de l'infection post-opératoire coïncidant avec l'association trachomateuse, effectuent une injection sous-conjonctivale systématique de pénicilline de 30 000 U en fin d'intervention de cataracte et un traitement général par l'association pénicilline-streptomycine à la dose de 500 000 U + 1 g par 24 heures pendant 5 jours.

Il nous semble même préférable de porter la posologie de la pénicilline à 2 000 000 U par jour, ou mieux d'utiliser une tétracycline.

3. — L'obstruction des voies lacrymales était classiquement considérée comme une contre-indication absolue à une opération intra-oculaire. L'extirpation du sac lacrymal devait précéder l'intervention projetée. Actuellement dans la mesure où la pression digitale sur le sac lacrymal n'entraîne pas un reflux purulent, on estime généralement qu'il est possible d'intervenir à condition de faire accompagner le traitement prophylactique local classique d'une pénicillino-streptomycinothérapie générale effectuée pendant 48 heures avant et après l'intervention. S'il existe un reflux purulent, une antibiothérapie locale et générale indiquée par l'antibiogramme ne nous paraît pas être une garantie suffisante pour permettre l'intervention. C'est alors que la dacryostomie, pratiquée quatre ou cinq semaines avant l'intervention, procure une sécurité absolue, à condition bien entendu que la perméabilité lacrymale ait été obtenue et se maintienne. Les antibiotiques facilitent la réalisation de cette dacryostomie qui semble préférable à l'ablation du sac, sauf chez le sujet âgé.

4. — En cas de *focal-infection* siégeant au niveau des sinus, des dents, des amygdales, des oreilles, en particulier chez l'enfant, de l'appareil pulmonaire, des organes pelviens ou du revêtement cutané, deux éventualités sont possibles. Si l'intervention oculaire peut attendre, les antibiotiques joueront un rôle souvent important, dans le traitement de ces infections, par le spécialiste. Si l'intervention endoculaire doit être effectuée d'urgence, une antibiothérapie générale intense sera associée aux mesures locales anti-infectieuses habituelles et sera continuée jusqu'au retour au « calme » du globe oculaire.

5. — En cas de tare générale, comme le diabète, outre l'équilibration de la glycémie, une prophylaxie anti-infectieuse sera également souhaitable. On peut utiliser tous les antibiotiques connus (Deodati [44]).

6. — Dans le cas d'état inflammatoire oculaire cicatriciel succédant à une uvéite, à une intervention antérieure, il conviendra également, chez des sujets aux tissus oculaires fragiles, d'associer l'antibiothérapie générale sous forme de pénicilline-streptomycine 2 000 000 U + 1 g par jour de 2 jours avant à 3 jours après l'opération.

7. — De multiples éventualités tenant à la nature de l'intervention conduisent encore à préconiser l'association

de l'antibiothérapie générale à la prophylaxie locale, par exemple :

— pour la cataracte, lors d'interventions successives faites à court intervalle, d'opération sur l'œil contro-latéral pendant les suites opératoires immédiates d'une première intervention, d'opération sur œil unique, d'extraction extra-capsulaire, d'incidents per-opératoires...

— pour le glaucome, lors d'interventions fistulisantes type Elliot qui prédisposent davantage à l'infection endoculaire que l'iridencléisis, d'opération sur œil unique, d'interventions itératives ou urgentes. Les infections endoculaires tardives sont fréquentes au niveau des yeux opérés pour glaucome, d'où la nécessité de traiter énergiquement par les antibiotiques toute conjonctivite ou dacryocystite survenant chez ces sujets;

— dans la chirurgie plastique de la cornée, l'antibiothérapie locale et générale doit être systématique. Les kératoplasties sont ainsi devenues, grâce aux antibiotiques et aux améliorations techniques, des opérations dont les indications se sont très étendues. Mais les ammoniums quaternaires ou un dérivé mercuriel doivent être associés localement aux antibiotiques pour lutter contre l'infection fongique qui semble être responsable de certains cas de nécrose du greffon.

2. — Traitement curatif

La nécessité d'un dépistage précoce de l'infection intra-oculaire post-opératoire doit amener à changer le pansement le lendemain de l'intervention et à le renouveler toutes les 24 heures. Un traitement antibiotique intense n'a, en effet, des chances d'amener à la guérison que s'il est institué dans les heures qui suivent l'installation de l'infection.

Un cas particulier, l'infection de la plaie, qui constituait autrefois, par sa fréquence et sa gravité, un danger majeur de l'opération de la cataracte, est rare actuellement. Si elle se produit, elle sera traitée par résection immédiate du fil coupable, suivie d'une galvanocautérisation (Guillaumat et Paufique [69]), tandis que le résultat de l'examen bactériologique amènera à continuer ou à modifier la thérapeutique locale et générale immédiatement mise en jeu. Mis à part ce cas qui sert de transition entre les traitements prophylactique et curatif de l'infection endoculaire, le traitement de celle-ci sera envisagé sous trois rubriques :

l'étude des voies d'administrations des antibiotiques, le choix de ceux-ci et les traitements associés à l'antibiothérapie.

a) *Voies d'administration*

La voie générale doit être *a priori* considérée comme insuffisante, même avec une posologie élevée, car l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-oculaire dans tous les cas d'infection n'est pas une certitude. Les instillations locales répétées toutes les heures sont indispensables, mais les injections sous-conjonctivales représentent la voie locale la plus importante. Les autres méthodes sont plus rarement utilisées : ce sont les injections rétrobulbaires ou latérobulbaires avec scarifications sclérales, les injections intra-camériennes ou l'irrigation de la chambre antérieure, réalisables soit lors d'une réintervention pour une fistule siégeant au niveau de la plaie, soit comme traitement héroïque d'une infection persistante. L'injection intra-vitréenne, exceptionnelle, ne peut viser qu'à sauver l'organe mais non la fonction.

b) *Choix des antibiotiques*

Le prélèvement des sécrétions locales en vue d'examen bactériologique avec antibiogrammes sera effectué chaque fois que ces tests seront réalisables. Mais la thérapeutique ne peut dans l'immédiat être guidée par ces renseignements qui ne parviennent qu'au bout de 48 heures. Dans ces conditions, le choix de l'antibiotique doit être dirigé, selon Leopold [79] contre d'éventuels staphylocoques résistants, colibacilles, pyocyaniques ou protéus. La pénicilline G étant peu efficace contre ces germes, son emploi isolé, qui reste souvent une habitude, nous paraît donc être discutable. Il nous semble intéressant, pour les injections sous-conjonctivales, de la remplacer par la néomycine.

Pour ces injections locales, Sorsby et Ungar [128] ainsi que Leopold donnent la préférence à la néomycine à la dose de 100 et 500 mg étant donné les qualités de cet antibiotique local. Ensuite, par ordre de préférence et en dehors d'une indication de l'antibiogramme, Leopold préconise l'association de polymyxine B (5 à 10 mg) à la bacitracine (10 000 U) ou à l'érythromycine (2,5 à 5 mg) ou à la novobiocine (15 mg). De telles injections sont particulièrement mal tolérées par la conjonctive. Cet auteur donne la quatrième place à l'association pénicilline G-streptomycine (500 000 U + 50 mg) qui nous paraît éga-

lement très mal tolérée. Des injections sous-conjonctivales de pénicilline G-néomycine (50 à 100 000 U + 50 mg) nous semblent préférables. En outre, l'antibiothérapie générale sera toujours adjointe à l'administration sous-conjonctivale. Leopold et Apt [80] préconisent 4 000 000 U de pénicilline G par jour réparties en quatre injections, la première de la série étant une intraveineuse et les suivantes des intramusculaires. En second lieu, ils recommandent la kanamycine en injections intramusculaires à la dose de 1 g chaque 8 heures. Ils accordent également une place de premier plan au chloramphénicol *per os*, à la même dose, tout particulièrement lorsque le malade a déjà subi une thérapeutique prophylactique par l'association pénicilline-streptomycine. Les tétracyclines à la dose de 1 g toutes les 4 heures sont placées, par ordre de préférence, immédiatement avant les sulfamides.

L'apparence clinique après 24 à 48 heures lorsque 3 à 6 injections sous-conjonctivales ont été effectuées est un critère important pour savoir si l'on doit continuer l'administration par cette voie.

D'une façon générale, le traitement d'une infection endoculaire post-opératoire nous paraît devoir associer des applications répétées chaque heure d'un collyre antibiotique à large spectre, des injections sous-conjonctivales répétées chaque 6 à 8 heures de néomycine (100 mg) dans de la xylocaïne à 1 p. 100 et des injections intramusculaires de pénicilline G-streptomycine répétées toutes les 6 heures (1 à 2 000 000 U + 0,25 g).

En l'absence d'amélioration après trois ou quatre jours, la prolongation du traitement est discutable. Des injections intra-camériennes et exceptionnellement intravitréennes de néomycine (5 mg en 0,2 ml) pourront être tentées.

Lorsque le résultat de l'examen bactériologique nous parvient, les directives qu'il donne n'ont pas toujours grand intérêt car bien souvent la partie est déjà jouée.

Si lorsque le résultat parvient tout n'est pas perdu, l'antibiotique électif sera alors prescrit à la fois par la voie sous-conjonctivale et générale associé à un antibiotique à large spectre comme le chloramphénicol ou une tétracycline.

Dans l'infection post-opératoire déclarée, l'examen bactériologique présente surtout un intérêt statistique, à défaut d'un intérêt immédiat. Il montre quels sont les germes

le plus souvent en cause. Ce sont actuellement le staphylocoque et le pyocyanique.

c) *Traitements associés*

Lorsque après 24 à 48 heures de thérapeutique antibiotique ainsi conduite on ne constate pas d'amélioration, le problème de l'association des corticostéroïdes ou d'A.C.T.H. se pose, mais pas avant ce délai car ces drogues pourraient masquer l'action des antibiotiques, du fait de leur action anti-inflammatoire. Selon Bérard et Miller [17] tant que la cicatrisation n'est pas constituée, il semble imprudent d'associer ces corticoïdes et ces substances sont surtout indiquées dans les infections torpides lorsque les antibiotiques, à eux seuls, ne peuvent pas amener la guérison.

L'utilisation de ces hormones est soit sans intérêt, soit dangereuse, en cas d'infection aiguë suppurative. Des chocs thermiques, la vitaminothérapie C à fortes doses, le traitement d'une tare générale, nous paraissent bien souvent préférables à la corticothérapie qui reste utile surtout pour le traitement des infections torpides et de l'ophtalmie sympathique.

La condition essentielle de réussite dans la thérapeutique des infections oculaires post-opératoires, réside dans le choix judicieux de l'antibiotique adéquat. Si, théoriquement, les germes infectants doivent être identifiés, afin de déterminer l'activité *in vitro* des différents antibiotiques, la nécessité urgente de traiter une infection intra-oculaire déclarée minimise l'importance immédiate de la mise en train d'un diagnostic étiologique. Ces examens de laboratoire ont cependant eu l'intérêt de montrer quels sont les germes actuellement responsables des infections post-opératoires. Ils doivent donc être mis en œuvre systématiquement, dans la mesure du possible, afin de donner une orientation, à défaut d'une indication précise, à l'antibiothérapie qui occupe indiscutablement une place importante dans la prévention et dans le traitement des infections oculaires post-opératoires.

VII. — INFECTIONS POST-TRAUMATIQUES

Il convient de mettre à part la question des brûlures oculaires où les phénomènes trophiques occupent une place plus préoccupante que les risques d'infection secondaire, actuellement bien combattus en général par la pénicillino-

streptomycinothérapie et l'application d'une pommade antibiotique à large spectre. L'antibiothérapie a surtout un rôle majeur dans le traitement des infections venant compliquer les plaies oculaires. Le siège des dégâts anatomiques nous guidera dans cette étude.

1° Plaies des annexes

Les plaies palpébrales, qu'elles intéressent ou non les voies lacrymales, et les *plaies conjonctivales* nécessitent davantage, avant la réparation chirurgicale, un lavage avec du sérum tiède que la mise en place de poudres ou de suspensions d'antibiotiques divers; une pommade antibiotique et, en cas de souillure grave, une antibiothérapie générale seront indiquées, après la réparation des lésions.

Les complications infectieuses sont ainsi devenues très rares dans ces cas. Même dans l'éventualité de particules souillées incluses, ou extraites tardivement, l'antibiothérapie locale et générale permettra d'espérer un bon pronostic. Par ailleurs, les *infections orbitaires* post-traumatiques sont très sensibles au traitement antibiotique précocement entrepris. L'antibiothérapie ne permet pas d'omettre l'habituelle prophylaxie antitétanique par la séro-vaccination.

2° Plaies du globe oculaire

1) *Plaies superficielles de la cornée*

Les plaies non pénétrantes de la cornée voient leur cicatrisation plutôt favorisée par l'occlusion et l'immobilité de l'œil que par l'administration d'antibiotiques à profusion. La simple application biquotidienne d'un collyre ou d'une pommade antibiotique à large spectre empêchera généralement l'infection de se déclarer.

En cas de contamination septique grave, quelques injections sous-conjonctivales biquotidiennes de néomycine (50 mg) seront indiquées.

Mais surtout la découverte d'une dacryocystite commande, après prélèvement bactériologique, d'effectuer immédiatement une antibiothérapie locale et générale pour stopper l'infection lacrymale. L'ablation urgente du sac lacrymal semble cependant toujours indiquée.

2) *Plaies pénétrantes*

Même en l'absence de corps étranger intraoculaire, radiologiquement vérifiée, une plaie du globe doit être con-

sidérée comme étant toujours infectée et donc traitée par les antibiotiques. Précocement administrés, ils ont transformé le pronostic des plaies pénétrantes. Même après une blessure importante, un certain degré de vision peut être récupéré, la panophtalmie apparaissant moins souvent qu'autrefois.

La conduite à tenir sur le plan de l'antibiothérapie est différente selon que le blessé est vu précocement, l'infection n'étant pas encore déclarée, ou qu'il est vu plus tard et porteur d'une infection endoculaire grave. Envisageons ces deux éventualités.

a) Traitement dit prophylactique

Le terme de prophylaxie paraît impropre, puisque l'infection est latente, le globe blessé étant infecté « en puissance ». Bien que chez un poly-traumatisé, d'autres gestes thérapeutiques doivent précéder le traitement de la plaie oculaire, on n'est, néanmoins, jamais autorisé à omettre d'instituer immédiatement une antibiothérapie générale intensive.

En présence d'une lésion oculaire isolée, le traitement par les antibiotiques doit être le geste initial avec la classique prophylaxie antitétanique. Il importe que le premier médecin qui voit le blessé, en se fondant sur les circonstances de l'accident, et sans chercher à examiner le globe porte le diagnostic de plaie oculaire, applique un collyre anesthésique, un pansement binoculaire et commence immédiatement l'antibiothérapie *générale,* sans attendre le classique délai de 6 heures. L'injection d'urgence de pénicilline G associée à la streptomycine ou à la kanamycine (1 000 000 U + 0,50 g) à répéter chaque 6 heures, ou l'administration par voie orale de chloramphénicol à la dose initiale de 1 à 2 g et d'entretien de 1 g chaque 8 heures sont indiquées.

L'institution de cette thérapeutique permet de reculer le délai de l'intervention oculaire. Ainsi, selon Pesme et Rozan [113], en temps de guerre, les délais opératoires des plaies oculaires ont été reportés de 6-12 heures (2e urgence) jusqu'à 48 heures. Une antibiothérapie locale serait instituée, dans cette éventualité, si les délais d'évacuation sont augmentés. Cette antibiothérapie générale intensive permet d'espérer une bonne pénétration des antibiotiques dans l'œil blessé. L'ouverture du globe augmente en effet la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse [77].

Lorsque le blessé arrive en milieu spécialisé, il convient, si on en a la possibilité, d'effectuer un prélèvement au niveau de la plaie dans le but d'examen bactériologique afin de modifier le traitement en cas d'échec. Sinon le traitement institué initialement sera poursuivi compte tenu du fait qu'un antibiotique bactéricide doit être administré pendant au moins 3 jours tandis qu'un bactériostatique doit être donné pendant un minimum de 5 jours. Ce n'est qu'après avoir respecté ce délai que l'on pourra changer le traitement initial.

Le traitement chirurgical réparateur sera suivi de l'antibiothérapie locale. Ses modalités varient suivant les cas :

1) *Plaies de la cornée*

a) *Plaie simple :* on effectuera une injection sous-conjonctivale de néomycine (50 mg) unique ou renouvelée biquotidiennement pendant 3 jours, selon la gravité apparente de la souillure. Cette manœuvre sera suivie de l'application locale d'un antibiotique à large spectre. Si on n'effectue pas ensuite un recouvrement conjonctival, Charamis [37] conseille de ne pas utiliser les pommades ou les collyres huileux qui, en imbibant les fils, risquent de faire se dénouer les sutures. L'introduction des antibiotiques dans le sac conjonctival sera donc faite à l'aide des collyres aqueux, puis vers le 5e jour, avec des pommades.

b) *Plaie étendue :* l'élimination des masses cristalliniennes, la résection éventuelle de fragments d'iris ou de corps ciliaire seront suivies d'un lavage de la chambre antérieure avec une solution diluée à 20 000 U p. ml de pénicilline G.

2) *Paies du limbe*

Ces autres plaies du segment antérieur ne nécessitent pas une antibiothérapie locale différente de celle mise en œuvre dans le cas précédent. Mais il ne faut pas oublier que les yeux porteurs d'une telle plaie sont tout particulièrement une source possible d'ophtalmie sympathique. Selon Friedenwald [60], le danger de cette redoutable complication s'accroît d'autant plus que ces yeux sont plus souvent conservés qu'autrefois, grâce aux antibiotiques qui tiennent en échec l'infection suppurative.

3) *Plaies sclérales*

Après l'extraction, la plus précoce possible, d'un éventuel corps étranger, il convient d'effectuer une injection

sous-conjonctivale de néomycine (50 mg) à hauteur de la brèche opératoire. Ces injections seront continuées matin et soir, tout particulièrement en cas de corps étranger « agricole ».

En l'absence d'infection déclarée, les injections d'antibiotiques dans le vitré paraissent formellement contre-indiquées.

4) *Eclatement du globe*

En présence d'un large délabrement oculaire, après avoir évacué au plus tôt les masses cristalliniennes et dégagé de la plaie tout débris capsulaire ou uvéal, et après avoir suturé, on effectuera comme dans les cas précédents une injection sous-conjonctivale de néomycine.

Actuellement, selon Offret et Lombard [110], on est autorisé à essayer de conserver un tel globe; s'il s'avère par la suite indispensable de l'enlever, on pourra, au moins dans la plupart des cas, conserver un moignon mobile et transformer ainsi la qualité de la prothèse. Dès le premier pansement, ces auteurs pensent que l'on peut associer la cortisone au collyre antibiotique.

5) *Plaies du pôle postérieur*

Si le corps étranger orbitaire est volumineux, il faut s'efforcer de l'extraire. Mais s'il est minime et profond, mieux vaut le laisser en place et, comme le pensent Guillaumat et Paufique [69] faire confiance aux antibiotiques.

b) Traitement curatif

C'est le traitement de l'infection endoculaire déclarée. Souvent encore, malgré le traitement le mieux conduit, surtout lorsque le vitré est ensemencé ou en l'absence d'une thérapeutique antibiotique convenable, l'infection se déchaîne entre la 24e et la 72e heure après l'accident. Son traitement peut être calqué sur le traitement curatif des infections intra-oculaires post-opératoires.

Un cas particulier réside dans la constatation d'une infection déclarée s'accompagnant d'un corps étranger non extrait. Une injection intra-vitréenne de néomycine (10 mg) doit être faite par l'orifice d'extraction du corps étranger. Elle sera suivie d'injections dans la chambre antérieure répétées toutes les 8 heures pendant 3 jours et à la même dose. Après ce délai, le résultat des prélèvements effectués en vue d'examen bactériologique lors de l'extraction, sur

le vitré, sur les lèvres de la plaie et dans le sac conjonctival nous parviendront. S'ils ne sont pas négatifs, ils permettront parfois en faisant modifier l'antibiothérapie, de redresser une situation désespérée.

Les antibiotiques semblent en définitive avoir nettement diminué l'incidence des infections post-traumatiques. Ils ont aussi modifié l'aspect des infections qu'il est encore donné de rencontrer. En effet, comme l'a fait remarquer Friedenwald [60], de nombreux cas traités par ces agents ne se compliquent plus d'infection aiguë et purulente mais d'infection subaiguë ou torpide, et si les énucléations pour infection secondaire ont beaucoup diminué de fréquence, il faut bien savoir que le processus infectieux peut évoluer à bas bruit, ou bien réapparaître après un intervalle libre plus ou moins long.

Compte tenu du fait que de tels yeux sont une source toujours à craindre d'ophtalmie sympathique, on peut se demander s'il n'aurait pas mieux valu énucléer initialement les cas jugés franchement irrécupérables, soit du fait de lésions trop importantes soit du fait d'une grave infection évoluée, que miser sur les antibiotiques, puisqu'une telle attitude prolonge inutilement les souffrances du malade.

Tableau 16. — Utilisation pratique des antibiotiques en ophtalmologie

	VOIE GÉNÉRALE ×			VOIE LOCALE ××				
	buccale	parentérale		collyres	pommades	inj. s/conj.	inj. ch. ant.	inj. vitré
		IM	IV					
PENI. G		1 à 4 M. U	10 à 20 M. U	10.000 U/ml (10 j)	10.000 U/g	1.000.000 U	5.000 U	2.000 U
PENI. V	800.000 à 2 M. U							
PHENETIC. METHIC.	0,50 à 1,50 g	4 à 8 g	8 à 20 g					
STREPTO.		1 g		1 p. 100 (10 j)	1 p. 100	50 mg	1 mg	1 mg
KANAMYCINE		1 g				15 mg	-	
NEOMYCINE				0,35 p. 100		50 mg	0,20 mg	
TETRACYCL. (Auréo., terra., tetra.)	1 à 2 g	0,2 à 0,4 g	0,25 à 0,5 g	0,5 et 1 p. 100 (8 j)	0,5 et 1 p. 100			
CHLORAM.	2 à 3 g	1 à 1,50 g		0,40 p. 100	1 p. 100			
ERYTHRO. SPIRA. OLEANDO.	1,50 g 2 à 3 g 2 g	0,2 à 0,8 g		1 p. 100 (5 j)	1 p. 100			
NOVOB.	1,50 g		1 à 3 g					
COLISTINE		3.000.000 U		1 p. 100				
BACITRAC.				500 U/g (8 j.)	500 U/g			
POLYMYXINE				0,1 p. 100				

× Dose totale par 24 heures chez l'adulte. La dose usuelle par la voie d'administration de choix est soulignée.

×× Concentration de la préparation en antibiotique. La durée de conservation à la température ordinaire est indiquée entre parenthèses pour certaines préparations peu stables.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude consacrée à l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes de l'œil, tuberculose et syphilis exceptées, il nous paraît possible de dégager quelques notions essentielles que nous exposerons schématiquement en suivant le plan de ce travail.

I. — ETUDE GENERALE

Le nombre d'antibiotiques dont nous disposons est grand et il augmente presque tous les jours. En fait, il est important de savoir que beaucoup de préparations ne sont en réalité que des présentations voisines d'un même agent antibactérien.

Il est ensuite essentiel d'admettre que l'antibiothérapie demande une étroite coopération entre le clinicien et le bactériologiste. Le choix de la préparation, le mode d'utilisation et la durée du traitement relèvent de la décision du clinicien et il arrive que celui-ci puisse souvent et doive même parfois choisir l'antibiotique ou une association sans recourir à l'aide du laboratoire. Mais, étant donné que les antibiotiques représentent une thérapeutique spécifique dirigée contre un agent microbien, on comprend que le bactériologiste puisse être amené à effectuer une étude *in vitro* qui sera précieuse pour suggérer la médication à employer, contrôler l'efficacité du traitement, voire même expliquer ses échecs.

Pour que l'action antibactérienne d'un antibiotique puisse s'exercer, il faut qu'il arrive au contact du germe à une concentration suffisante pour inhiber son développement. De cette « règle fondamentale de l'antibiothérapie » découlent toutes les bases bactériologiques, pharmacologiques et anatomo-cliniques du choix des antibiotiques.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE

L'administration par voie générale entraîne un passage relativement faible de la plupart des antibiotiques vers les milieux oculaires; la diffusion est meilleure pour le chloramphénicol et à un degré moindre pour l'érythromycine. Les concentrations dans les milieux de l'œil infecté étant cependant conditionnées dans une large mesure par les taux sanguins, la possibilité d'augmenter dans des proportions considérables les doses journalières de pénicilline, administrée par voie générale, permet de conserver à cet antibiotique une place de choix dans la thérapeutique oculaire.

La voie locale permet d'utiliser les antibiotiques mineurs : néomycine, bacitracine... Les injections sous-conjonctivales de néomycine paraissent être une méthode intéressante.

En cas d'infection superficielle, pratiquement tous les antibiotiques seront efficaces par voie locale du fait de leur accès facile à des concentrations thérapeutiques élevées au contact des germes. Plus que le résultat de l'examen bactériologique, la notion de tolérance locale de l'antibiotique permettra de choisir le médicament à utiliser.

Par contre, en cas d'infection profonde, la connaissance de la diffusion oculaire des antibiotiques par les différentes voies d'administration est le problème majeur.

III. — INDICATIONS

L'antibiothérapie générale n'a de sens que lorsque l'infection oculaire s'étend ou qu'elle n'est que la « métastase » d'une infection générale. Elle est également valable lorsque l'humeur aqueuse est en voie de reformation (après une ponction ou une plaie). Elle constitue aussi une thérapeutique d'appoint en cas d'infection endoculaire qui augmente généralement la perméabilité de la barrière hémato-aqueuse.

Lorsque le traitement général est décidé, la présomption du germe en cause conduira le choix de la thérapeutique. En cas d'infection grave ou traînante, lorsque l'on est amené à utiliser la streptomycine ou un antibiotique du groupe de l'érythromycine, il est prudent de recourir d'emblée à une association.

La thérapeutique locale occupe la première place chaque fois que l'infection est limitée, qu'elle siège au

niveau du globe oculaire lui-même ou au niveau de ses annexes. Mais dans le cas d'une infection locale survenant dans un tableau d'infection générale grave, ou chez un sujet débilité, il ne faudra pas hésiter à combiner les deux voies d'administration.

L'utilisation correcte des antibiotiques en ophtalmologie, dominée par le souci de permettre à l'antibiotique d'exercer son action sur les germes en cause, conduira donc le clinicien à décider du traitement en fonction des exigences suivantes :

— choisir le ou les antibiotiques en tenant compte du siège anatomique du foyer et des caractères pharmacologiques et bactériologiques de ces médicaments;

— décider des voies d'administration, des doses et de la durée du traitement en tenant compte des autres possibilités naturelles ou artificielles de la lutte contre l'infection;

— ne pas perdre de vue la fragilité et aussi les réactions très particulières de l'œil vis-à-vis des infections bactériennes et par conséquent la valeur de la thérapeutique locale, éventuellement chirurgicale, des infections oculaires.

En possession de ces données, l'ophtalmologiste seul pourra décider des indications et des modalités pratiques d'un traitement par les antibiotiques.

Vu : *le Président de la Thèse,*

L. CALMETTES

Vu : *Le Doyen,*

G. LAZORTHES

Vu le permis d'imprimer

Toulouse, le 16 février 1962

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1 Abraham R. K. et Burnett H. H. — Tetracycline and chloramphenicol : studies on rabbit and human eyes. *Arch. Ophth.*, 1955, **54**, 641-659.

2 Ainslie D. et Henderson W. G. — Soframycin : its penetration into the eye and its effect upon experimentally produced *Staph. aureus* and *Ps. pyocyanea* corneal infections. *Brit. J. Ophth.*, 1958, **42**, 513-517.

3 Ainslie D. et Smith C. — Polymyxin E. Penetrance into the eye and therapeutic value in experimental infection due to *Ps. pyocyanea. Brit. J. Ophth.*, 1952, **36**, 352.

4 Amsler M. et Verrey F. — Les injections de pénicilline et d'adrénaline dans la chambre antérieure. *Ophtalmologica*, 1949, **117**, 243-246.

5 Amsler M., Verrey F. et Huber A. — L'humeur aqueuse et ses fonctions. *Rapport S. F. O. mai* 1955, Masson, Paris, 1955.

6 Andrieu G., Monnier J. et Bourse R. — Corrélations entre les sensibilités à quatorze antibiotiques d'un lot de staphylocoques pathogènes d'origine humaine. *C. R. Soc. Biologie*, 1958, **152**, 870-874.

7 Andrieu G., Monnier J. et Bourse R. — Un nouvel antibiotique : la kanamycine. Etude expérimentale *in vitro*. *Presse Médicale*, 1959, **67**, 718-719.

8 Ascher K. W. *in* Sugar H. S., Riazi A. et Schaffner R. — The bulbar conjunctival lymphatics and their clinical signifiance. *Tr. Am. Ac. Ophth. Otolar.*, 1957, **61**, 212-223.

9 Atkinson W. S. — Les complications anesthésiques. *In* Fasanella R. M. *Prévention et traitement des complications de la chirurgie oculaire*. Masson, Paris, 1960.

10 Azzolini V. et Faldi S. — Ricerche sulla tolleranza e sull' azione della terramicina nell' ochio. *Giorn. It. Oft.*, 1951, **4**, 114-119.

11 Batchelor F. R., Doyle F. P., Nayler J. H. C. et Rolinson G. N. — Synthesis of penicillin = 6 amino — penicillanic acid in penicillin fermentations. *Nature*, 1959, **183**, 257.

12 Becker B. — The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am. J. Ophth.*, 1958, **46**, 731-736.

13 Bellows J. G. — Aureomycin in ophthalmology. *Am. J. Ophth.*, 1950, **33**, 273.

14 Bellows J. G. — Blépharites. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

15 Bellows J. G. et Farmer C. J. — Streptomycin in ophthalmology. *Am. J. Ophth.*, 1947, **30**, 1215.

16 Bellows J. G. et Farmer C. J. — The use of bacitracin in ocular infections. *Am. J. Ophth.*, 1948, **31**, 1211-1216.

17 Bérard P. V. et Miller H. A. — Traitement des infections oculaires post-opératoires. *An. Thérap. Opht.*, 1959, **10**, 123-144.

18 Bonnet P. — *Ophtalmologie Clinique*. Doin, Paris, 1952.

19 Braley A. E. — Antibiotic therapy in ophthalmology. *In* Welsch H. — *Principles and practice of antibiotic therapy*. Medical Encyclopedia, New York, 1954.

20 Bregeat P. — Pathologie de la sclérotique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie*, 21210 A10, 1955.

21 Bregeat P. et Juge P. — Névrites optiques. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

22 Burian H. M. — Maladies du vitré. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1960.

23 Burns R. — Post-operative infections in an ophthalmologic hospital. *Am. J. Ophth.*, 1959, **48**, 519-525.

24 Calamandrei G. et Panti A. — Affections des sourcils et des cils. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

25 Calmettes L. — Uvéites par infections focales. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

26 Calmettes L., Deodati F., Monnier J., Bec P. et Delpech J. — Etude expérimentale de la pénétration dans l'œil de la méthicilline. Tolérance locale. *Thérapie*, 1961, **16**, 934-940.

27 Calmettes L., Deodati F., Bru A. et Delpech J. — Diffusion locale et fixation sur la thyroïde des collyres iodurés. *Société de Médecine de Toulouse*, 21 mars 1961. *Toulouse Médical*, 1961, **62**, 521.

28 Calmettes L., Deodati F., Monnier J. et Delpech J. — Pénétration de la kanamycine dans l'œil. Etude expérimentale. *Toulouse Médical*, 1961, **62**, 493-501.

29 Calmettes L., Deodati F., Monnier J. et Delpech J. — Etude expérimentale de la pénétration dans les liquides oculaires de la néomycine utilisée en injections sous-conjonctivales. Tolérance locale. *Toulouse Médical*, 1961, **62**, 585-592.

30 Cannon E. J., Nichols A. C. et Léopold I. H. — Studies on the intraocular penetration and toxicity of terramycin. *Ar. of Ophth.*, 1952, **47**, 344-349.

31 Cantonnet A. — L'ionisation en thérapeutique oculaire. *Clin. Opht.*, 1937, **2**, 18.

32 Capalbi S. et Venturi G. — Tolleranza della terramicina nell' aqueo et nel vitreo del coniglio. *Rass. Ital. Ott.*, 1951, **20**, 218-229.

33 Carli J. et Autric Ch. — Injections sous-conjonctivales de pénicilline per-opératoire et antibiothérapie générale post-opératoire systématique après extraction de la cataracte sénile. *Ann. d'Oc.*, 1958, **191**, 297-299.

34 Centanni L. et Capalbi S. — Il cloramfenicolo in oculistica. Prime ricerche cliniche e sperimentali. *Ar. di Ott.*, 1949, **53**, 408-426.

35 Chabbert Y. — Une technique nouvelle d'étude de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques. Le transfert sur cellophane. *Annales de l'I. P.*, 1957, **93**, 289.

36 Chabbert Y., Monnier J., Courtieu A. L., Bourse R. et De Lajudie P. — Colistine. *Path. Biol.*, 1961, **9**, 2123-2125.

37 Charamis J. — Traitement des plaies oculaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie*, 21700 E 20, 1958.

38 Cook C. et Mac Donald R. K. — Effect of cortisone on the permeability of the blood-aqueous barrier to fluorescein. *Brit. J. Ophth.*, 1951, **35**, 730.

39 Coppez L. — Conjonctivites pseudo-membraneuses. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

40 Corcelle L. — Les thérapeutiques préventives anti-infecticuses en chirurgie générale et oculaire. *An. Thérap. Opht.*, 1959, **10**, 99-121.

41 Davson H. — *Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids.* J. et A. Churchill, Londres, 1956.

42 Dejean Ch. — Les dacryocystites chroniques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie*, 21170 B 25, 1961.

43 De Lavergne V. et Cordier J. — Thérapeutique des maladies infectieuses. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

44 Deodati F. — La chirurgie oculaire chez le diabétique. *An. Thérap. Opht.*, 1952, **3**, 469-477.

45 De Roeth A. Jr. — Penetration of aureomycin into the eye. *Ar. of Ophth.*, 1949, **42**, 365.

46 Douvas N. G., Featherstone R. M. et Braley A. E. — Role of terramycin in ophthalmology. *Ar. of Ophth.*, 1951, **46**, 57-68.

47 Dubois-Poulsen A., Loisillier F., Plessier P. et Cochet P. — La pénicilline en ophtalmologie. *An. d'Oc.*, 1945, **178**, 533.

48 Duke-Elder St. — *Text-Book of Ophthalomology.* H. Kimpton, Londres, 1943.

49 Duke-Elder St. — The blood-aqueous barrier. *Tr. Ophth. S. U. K* 1948, **68**, 413.

50 Dumas J., Fielding I. L. et Ormsby H. L. — Oleandomycin. *Am. J. Ophth.*, 1958, **46**, 10-12.

51 Fasanella R. M. — *Prévention et traitement des complications de la chirurgie oculaire,* Masson, Paris, 1960.

52 Favaloro G. — Kératites ulcéreuses. *Thérapeutique Médicale Oculaire,* Masson, Paris, 1957.

53 Florey H. W., Chain E., Gardner A. D., Heatley N. G., Jennings M. A., Orr-Ewing J. et Sanders A. G. — Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet,* 1940, **2**, 226-228.

54 Florey M. E. et Florey H. W. — General and local administration of penicillin. *Lancet,* 1943, **1**, 387-397.

55 Franceschetti A. et Maeder G. — Choroïdites. *Thérapeutique Médicale Oculaire,* Masson, Paris, 1957.

56 Franck P. J., Wilcox C. et Finland M. — *In vitro* sensitivity of *B. proteus* and *Ps. aeruginosa* to seven antibiotics. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1950, **35**, 205-214.

57 François J. — Traitement des iridocyclites. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie,* 21225 D 10, 1955.

58 François J. et Van Leuwen M. Th. *in* Gsell O. — Progrès en antibiotiques et chimiothérapeutiques. *Antibiotica et Chemotherapia,* Karger, Bâle, 1959.

59 Fraser H. — Subconjonctival injection of polymyxin B. *Brit. J. Ophth.*, 1953, **37**, 369.

60 Friedenwald J. S., Wilder H. C., Maumenee A. E., Sanders T. E. et Keyes J. E. — *Ophthalmic Pathology,* W. B. Saunders, *Philadelphie, Londres,* 1952.

61 Furgiuele F. P., Sery T. W. et Leopold I. H. — The ocular penetration and tolerance of a new antibiotic : spiramycin. *Antibiotics Annual,* 1958-1959, New York Medical Encyclopedia, Inc. 199-201.

62 Furgiuele F. P., Sery T. W. et Leopold I. H. — Newer antibiotics : their intraocular penetration. *Am. J. Ophth.*, 1960, **50**, 614-622.

63 Gardiner P., Michaelson G., Raes R. et Robson J. — Intravitreous streptomycin. Its toxicity and diffusion. *Brit. J. Ophth.*, 1948, **32**, 768-775.

64 Goddé-Joly D. — Les conjonctivites de l'enfant et du nouveau-né. *Revue du Praticien* 1961, **11**, 3089-3096.

65 Gomirato-Sandrucci M. — Rapport sang-L C. R. des taux de colimycine. *Minerva Pédiat.*, 1958, **10**, 904.

66 Gordon D. M. et Mac Lean J. M. — Colistin in pseudomonas infection. *Am. J. Ophth.*, 1960, **50**, 33-35.

67 Grignolo A. — Primi resultati sperimentali e clinice sull' impiego della streptomicina sulle infiezone tuberculosi dell'occhio. *Edizioni Minerva Medica,* 1948, **39**, 16.

68 Guillaumat L. — *Ophtalmologie.* Flammarion, Paris, 1953.

69 Guillaumat L., Paufique L., De Saint-Martin R., Schiff-Wertheimer S. et Sourdille G. — *Traitement chirurgical des affections oculaires.* Doin, Paris, 1957-1961 (3 vol.).

70 Hallet J. W., Naib K. et Leopold I. H. — Laboratory observations on the ocular use of tetracycline. *Am. J. Ophth.,* 1955, **39**, 691-696.

71 Hummelt. — Untersuchungen über das Verhalten der Blut-Kammerwasserschranke gegenüber radioaktivem Penicillin nach intramuskulärer Injection bei Kaninchen. *Klin. Mbl. f. A.,* 1954, **124**, 154-158.

72 Knothe H. et Mahler J. — Untersuchungen über die Bedeutung hoher Tetracyclin-Blutspiegel. *Dtsch. Med. Wschr.* 1959, **37**, 1687-1689.

73 Langham M. — Factors affecting the penetration of antibiotics into the aqueous humor. *Brit. J. Ophth.,* 1951, **35**, 614-620.

74 Larmande A. M. et Timsit E. — Inflammations superficielles des paupières. *Thérapeutique Médicale Oculaire,* Masson, Paris, 1957.

75 Lee C. C. et Froman R. O. — Passage of erythromycin into the aqueous humor. *Antib. and Chemo.,* 1961, **11**, 107-109.

76 Legrand J. — Cataractes acquises. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie,* 21250 C 60, 1961.

77 Leopold I. H. — Surgery of ocular trauma, therapy of secondary intraocular infection. *Ar. of Ophth.,* 1952, **48**, 738-746.

78 Leopold I. H. — Traitement des conjonctivites aiguës et chroniques. *Thérapeutique Médicale Oculaire,* Masson, Paris, 1957.

79 Leopold I. H. — Complications de la chirurgie oculaire justiciables d'un traitement médical *in* Fasanella R. M. — *Prévention et traitement des complications de la chirurgie oculaire,* Masson, Paris, 1960.

80 Leopold I. H. et Apt L. — Post-operative intraocular infections. *Am. J. Ophth,* 1960, **50**, 1225-1247.

81 Leopold I. H. et Nichols A. C. — Intraocular penetration of streptomycin following systemic and local administration. *Ar. of Ophth.,* 1946, **35**, 33.

82 Leopold I. H., Nichols A. C. et Vogel A. W. — Penetration of chloramphenicol U. S. P. (chloromycetin) into the eye. *Ar. of Ophth.,* 1950, **44**, 22-36.

83 Leopold I. H., Wiley M. et Dennis R. — Vitreous infections and streptomycin. *Am. J. Ophth.,* 1947, **30**, 1315.

84 Lepri G. — Sull passagio et sulla permananza della streptomicina nell' acqueo dopo infezioni sotto congiuntivali (ricerche sperimentali). *Ar. di Ott.*, 1948, **52**, 297.

85 Lepri G. et Sicca G. T. — Osservazioni sulla penetrazione nell' acqueo della terramicina in seguito a somministrazione per via locale. *Ar. di Ott.* 1951, **55**, 383-396.

86 Lightbown J. W. et Sulitzeanu D. — The assay of penicillin in blood-serum using *Sarcina lutea*. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **17**, 553-567.

87 Linnen J. — Tierexperimentelle Erfahrungen mit dem Antibiotikum cristalline Terramycin hydrochloride Pfizer unter besonderer Berücksichtigung der Uebertrittsverhältnisse in das Kammerwasser des Kaninchenauges. *Klin. Mbl. f. A.*, 1951, **118**, 561-573.

88 Linner E. — L'écoulement de l'humeur aqueuse est-il influencé par la cataracte ? *Soc. Suédoise Opht.* (Upsola), 7 juin 1958.

89 Locke J. — Experimental studies with antibiotics, bacitracin, streptomycin, penicillin and antibiotics mixtures in intraocular infections with penicillin resistant staphylococci. *Am. J. Ophth.*, 1949, **32**, 136.

90 Mac Coy G. A. et Leopold I. H. — Intraocular penetration of oleandomycin. *Am. J. Ophth.*, 1959, **48**, 666-669.

91 Mac Donald M. — *Ps. pyocyaneus* eye infection. *Brit. J. Ophth.*, 1953, **37**, 370.

92 Mann I. — The ocular use of penicillin. *Brit. J. Ophth.*, 1946, **30**, 134.

93 Martin R., Sureau B., Chabbert Y., Martin L. et Hutinel B. — La colimycine. *Rev. Med. Fr.*, 1959, **40**, 1-9.

94 Melodia G. et Bovo J. — Les aérosols en thérapeutique oculaire. *Ann. di ott. e clin. oc.*, 1953, **99**, 105-110.

95 Michiels J. — La thérapeutique par les antibiotiques autres que la pénicilline en ophtalmologie. *Rapport S. B. O.*, 17 fév. 1952. *Bulletin S. B. O.*, 1952, **100**, 3-314.

96 Miller H. A. — Panorama thérapeutique sur la pénicilline en ophtalmologie. *An. Thérap. Opht.*, 1950, **1**, 257-301.

97 Miller H. A. — L'auréomycine en ophtalmologie. *An. Thérap. Opht.*, 1952, **3**, 193-209.

98 Miller H. A. et M^me^ Narodetski. — L'oxytétracycline en ophtalmologie. *An. Thérap. Opht.*, 1953, **4**, 399-413.

99 Miller H. — Les antibiotiques d'origine fongique en ophtalmologie. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

100 Monnier J. — Le clinicien et le bactériologiste devant le choix des antibiotiques. Journées de Biologie Clinique, Paris,

25 nov. 1961, *in Bull. Ministère Santé Publique*, 1961 (à paraître).

101 Monnier J. et Bourse R. — Associations antibiotiques et résistance bactérienne *in vitro*. *Path. Biol.*, 1961, **9**, 1551-1555.

102 Monnier J. et Quercy J. — La résistance bactérienne croisée aux antibiotiques. *XXX^e Congrès Français de Médecine*, Alger, Masson, Paris, 1955.

103 Monnier J. et Le Tallec Y. — Les Septicémies. *Monographies Méd. et Scient.* Dr. Garnier, Paris, 1961.

104 Moutinho H. — Maladies des voies lacrymales. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

105 Naib K., Hallet J. W. et Leopold I. H. — Observations on the ocular effect of erythromycin. *Am. J. Ophth.*, 1955, **39**, 395-399.

106 Nataf R. — Les conjonctivites. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie*, 21130 B 10, 1955.

107 Nataf R. — Trachome. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

108 Newton B. — Libération des constituants solubles de la cellule de *Ps. aeruginosa* lavée par la polymyxine. — *J. Gén. Microbiol.*, 1953, 9, 64.

109 Offret G., Campinchi K. Y., Pouliquen et Kastler. — Premiers résultats de la recherche de l'allergie microbienne dans les uvéites. *Soc. Opht. Paris*, 17 juin 1961, *Ar. d'Opht.*, 1961, **21**, 688.

110 Offret G. et Lombard G. — *Ophtalmologie. Directives thérapeutiques Médico-Chirurgicales*, Doin, Paris, 1959.

111 Pannarale M. R. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'usage de la N N' dibenzyl-éthylène-diamine-dipénicilline G dans les infections du globe. *Ar. d'Opht.* 1956, **16**, 473.

112 Pearlman M. D. — Prophylactic subconjunctival penicillin and streptomycin injection after cataract extraction. *Ar. of Ophth.*, 1956, **55**, 516-518.

113 Pesme F. et Rozan A. — Thérapeutique des corps étrangers intraoculaires magnétiques. *An. Thérap. Opht.*, 1954, **5**, 389-417.

114 Querengesser E. I. et Ormsby H. L. — Ocular penetration of erythromycin. *Canad. M. A. J.*, 1955, **72**, 200-202.

115 Quintieri C. — La diffusion de l'érythromycine dans les liquides oculaires. *Ar. d'Opht.*, 1956, **16**, 356.

116 Reiser K. A. et Vorlaender K. O. — Tier experimentelle Untersuchungen zur örlichen Therapie des Auges mit Penicillin. *Klin. Mbl. f. A.*, 1954, **125**, 419.

117 Ridley F. — An antibacterial body present in great concentration in tears and its relation to infections in the human eyes. *Brit. J. Opht.*, 1928, **21**, 1495.

118 Ridley F. — The use and abuse of topical ocular therapy. *Tr. Ophth. S. U. K.*, 1948, **68**, 301.

119 Saubermann G. — Untersuchungen über das Eindringen antibiotischer Substanzen in Kammerwasser und Glasskörper des menschlichen Auges. *Bibl. Ophthal. Basel*, 1956, **46**.

120 Schoemaker. — Intravitreal use of streptomycin. *Ar. of Ophth.*, 1949, **41**, 629.

121 Sédan J. — Nomenclature analytique des médicaments. *Thérapeutique Médicale Oculaire*, Masson, Paris, 1957.

122 Sery J. W., Paul S. D. et Leopold I. H. — Novobiocin. A new antibiotic. Ocular penetration and tolerance. *Ar. of Opht.*, 1957, **57**, 100-109.

123 Sorsby A. — Le champ d'action des antibiotiques et des agents chimiques en ophtalmologie. *An. Thérap. Opht.*, 1954, **5**, 485-500.

124 Sorsby A. et Burn R. A. — Treatment of infected corneal ulcer by subconjunctival injection of penicillin in doses of 1 000 000 U. *Brit. J. Ophth.*, 1950, **34**, 16.

125 Sorsby A. et Ungar J. — Distribution of penicillin in the eye after injections of 1 000 000 U by subconjunctival retrobulbar and intramuscular routes. *Brit. J. Ophth.*, 1948, **32**, 864-872.

126 Sorsby A. et Ungar J. — Intravitreal injection of penicillin : study on the levels of concentration reached and therapeutic efficacy. *Brit. J. Ophth.*, 1948, **32**, 857.

127 Sorsby A. et Ungar J. — Neomycin in ophthalmology. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.*, 1958, **22**, 107.

128 Sorsby A. et Ungar J. — *Antibiotics and sulfonamides in ophthalmology.* Oxford University Press, Londres, 1960.

129 Sorsby A., Ungar J. et Bailey N. L. — Streptomycin in ophthalmology. *Brit. Med. J.*, 1952, **1**, 119.

130 Sorsby A., Ungar J. et Crick R. P. — Aureomycin, chloramphenicol and terramycin in ophthalmology. *Brit. Med. J.*, 1953, **2**, 301-304.

131 Sourdille J. P. et Hervouet. — Troubles circulatoires et troubles inflammatoires de l'orbite. *Thérap. Méd. Oc.*, Masson, Paris, 1957.

132 Stone W. Jr. — Complications de l'énucléation et de l'éviscération *in* Fasanella R. M. — *Prévention et traitement des complications de la chirurgie oculaire.* Masson, Paris, 1960.

133 Sugar H. S., Riazi A. et Schaffer R. — The bulbar conjunctival lymphatics and their clinical signifiance. *Tr. Am. Ac. Ophth. Otolar.*, 1952, **61**, 212-223.

134 Turpin R. et Velu H. — *Thérapeutique Antibiotique*, Doin, Paris, 1957.

135 Vergez A. — Contribution au diagnostic et au traitement non opératoire des voies lacrymales. *An. d'Oc.*, 1961, **194**, 193-216.

136 Vogel A. W., Léopold I. H. et Nicolas A. — Ocular tissue tolerance and penetration of neomycin when locally applied in the rabbit eye. *Am. J. Ophth.*, 1951, **34**, 1357.

137 Von Sallman L. et Meyer K. — Penetration of penicillin into the eye. *Ar. of Ophth.*, 1944, **31**, 541.

138 Weekers R. — La pénicilline en ophtalmologie. *Revue Médicale de Liège*, 1947, **2**, 481-484.

139 Welsch M. H. — *Antibiotiques : Pharmacodynamie biochimique.* Sciences et Lettres, Liège, 1960.

140 Witzel S. H., Fielding I. Z. et Ormsby H. L. — Ocular penetration of antibiotics by iontophoresis. *Am. J. Ophth.*, 1956, **42**, 89-95.

141 Yamashita K. — Les effets nocifs des antibiotiques introduits dans le vitré. *Ar. d'Opht.*, 1956, **16**, 692.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I

ETUDE GENERALE

L'INFECTION BACTERIENNE EN OPHTALMOLOGIE.

L'infection bactérienne et l'inflammation oculaire 5

Les agents de l'infection bactérienne oculaire 7

Formes anatomo-cliniques de l'infection bactérienne oculaire 9

LES ANTIBIOTIQUES EN GENERAL.

Propriétés bactériologiques 15

Propriétés pharmacologiques 19

Choix de l'antibiotique 21

LES ANTIBIOTIQUES ET L'INFECTION OCULAIRE.

Généralités 25

Voies d'administration 27

Administration par voie générale

Administration par les voies locales

Applications locales

Injections locales

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE

LES PENICILLINES 43

LES ANTIBIOTIQUES DU GROUPE DE LA STREPTOMYCINE 64

La Streptomycine 64

La Kanamycine 72

La Néomycine 78
La Framycétine 83

LES TETRACYCLINES 85

LE CHLORAMPHENICOL 94

LES ANTIBIOTIQUES DU GROUPE DE L'ERYTHROMYCINE 103
L'Erythromycine 103
L'Oléandomycine 109
La Spiramycine 112

LA NOVOBIOCINE 115

LA POLYMYXINE ET LA COLISTINE 118

LA BACITRACINE 126

CHAPITRE III

INDICATIONS DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS BACTERIENNES DE L'ŒIL

INFECTIONS DES ANNEXES 129
Infections des sourcils.
Infections des paupières.
Infections de l'appareil lacrymal.
Infections orbitaires.
Conjonctivites infectieuses.

INFECTIONS DU GLOBE OCULAIRE 142
Lésions infectieuses bactériennes de la cornée.
Uvéites par infections focales.
Névrites optiques.
Sclérites infectieuses.
Ophtalmie métastatique.
Infections oculaires post-opératoires.
Infections post-traumatiques.

CONCLUSIONS 169

BIBLIOGRAPHIE 173

Imprimerie du Sud, 24, rue de Nègreneys. — Toulouse.
Dépôt légal : n. 136. — Avril 1962.